Über die Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden und ß-Chlor-vinylnitrilen mit Thioglykolsäureester

von

Karl-Henning Schmidt

aus Hamburg-Harburg

1962 H 52

Über die Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden und ß-Chlor-vinylnitrilen mit Thioglykolsäureester

der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Karl-Henning Schmidt
aus Hamburg-Harburg

RIJKS-UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Mai 1962
Dekan: Universitätsprofessor Dr. H. Volz
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. Fießelmann
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Meiner lieben Mutter in Dankbarbeit zugeeignet

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. Fießelmann, danke ich herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit und für die stets freundliche Unterstützung bei ihrer Durchführung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0039

Inhaltsverzeichnis

Seite

Zusammenfassung 1

Theoretischer Teil

I. 1) Darstellung von ß-Chlor-vinylaldehyden 3

Tabelle I: Übersicht über die dargestellten ß-Chlor-vinylaldehyde 5

2) Umsetzung der ß-Chlor-vinylaldehyde zu den entsprechenden Aldoximen 7

3) Umsetzung der ß-Chlor-vinylaldoxime zu den entsprechenden Nitrilen 7

Tabelle II: Übersicht über die dargestellten ß-Chlor-vinylaldoxime 8

Tabelle III: Übersicht über die dargestellten ß-Chlor-vinylnitrile 9

II. Darstellung von α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden 10

Tabelle IV: Übersicht über die dargestellten α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyde 11

III. 1) Umsetzung der ß-Chlor-vinylaldehyde mit Thioglykolsäuremethylester zu 4,5-substituierten Thiophencarbonsäure-2-methylestern 12

2) Verseifung der Thiophencarbonsäure-2-methylester zu den Thiophencarbonsäuren-(2) 15

Tabelle V: Übersicht über die dargestellten 4,5-substituierten Thiophencarbonsäure-2-methylester, sowie die daraus durch Verseifung erhaltenen Thiophencarbonsäuren-(2) 16

3) Darstellung von 2,3-substituierten Thiophenhomologen durch Decarboxylierung der 4,5-substituierten Thiophencarbonsäuren-(2) 18

Seite

4) Farbreaktionen der 2,3-substituierten Thiophenhomologen mit Cer-IV-nitratlösung 18

Tabelle VI: Übersicht über die dargestellten 2,3-substituierten Thiophene, sowie deren Farbreaktionen mit Cer-IV-ammoniumnitratlösung 19

IV. Umsetzung von α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester 20

Tabelle VII: Übersicht über die Umsetzungsprodukte von α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester 21

V. Darstellung von 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern

1) Übersicht über frühere Arbeiten 22

2) Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Na-Thioglykolsäuremethylester zu ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldehyden, Überführung in die Nitrile und Ringschluß zu 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern 24

Tabelle VIII: Übersicht über die dargestellten ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldehyde 27

Tabelle IX: Übersicht über die dargestellten ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldoxime 28

Tabelle X: Übersicht über die dargestellten ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylnitrile 29

Tabelle XI: Übersicht über die durch Ringschluß aus den ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylnitrilen erhaltenen 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester 30

3) Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Thioglykolsäuremethylester zu 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern 31

Seite

VI. Versuch der Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Glykolsäureestern 33

Tabelle XII: Übersicht über die durch Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Thioglykolsäuremethylester erhaltenen 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester 34

Tabelle XIII: Übersicht über die durch Verseifung erhaltenen 3-Amino-thiophencarbonsäuren-(2) 35

Tabelle XIV: Übersicht über die erhaltenen 3,3'-Dithienylamine 36

VII. 1) Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Hydrazin und Phenylhydrazin 37

2) Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Hydrazin zu 3-Amino-pyrazolen 40

Tabelle XV: Übersicht über die Umsetzungsprodukte von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Hydrazin und Phenylhydrazin 41

Tabelle XVI: Übersicht über die durch Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Hydrazin erhaltenen 4,5-substituierten 3-Amino-pyrazole 44

Experimenteller Teil

I.a) Darstellung von ß-Chlor-vinylaldehyden

b) Ihre Umsetzung zu ß-Chlor-vinylaldoximen

c) Deren Umsetzung zu ß-Chlor-vinylnitrilen

1a) α-Methyl-ß-chlor-crotonaldehyd (I) 45

1b) Oxim des α-Methyl-ß-chlor-crotonaldehyds (II) 46

1c) α-Methyl-ß-chlor-crotonsäurenitril (III) 46

2a) α-Äthyl-ß-chlor-crotonaldehyd (IV) 47

2b) Oxim des α-Äthyl-ß-chlor-crotonaldehyds (V) 47

2c) α-Äthyl-ß-chlor-crotonsäurenitril (VI) 47

			Seite
3a)	α-Phenyl-ß-chlor-crotonaldehyd	(VII)	48
3b)	Oxim des α-Phenyl-ß-chlor-crotonaldehyds	(VIII)	48
3c)	α-Phenyl-ß-chlor-crotonsäurenitril	(IX)	48
4a)	α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd	(X)	49
4b)	Oxim des α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyds	(XI)	49
4c)	α-Methyl-ß-chlor-zimtsäurenitril	(XII)	49
5a)	α-Methyl-ß-chlor-(p-methoxy)-zimtaldehyd	(XIII)	50
6a)	2-Chlor-1-formyl-cyclopenten-1	(XIV)	50
6b)	Oxim des 2-Chlor-1-formyl-cyclopenten-1	(XV)	50
6c)	Versuch der Darstellung von 2-Chlor-1-cyano-cyclopenten-1		51
7a)	2-Chlor-1-formyl-cyclohexen-1	(XVI)	51
7b)	Oxim des 2-Chlor-1-formyl-cyclohexen-1	(XVII)	51
7c)	2-Chlor-1-cyano-cyclohexen-1	(XVIII)	51
8a)	2-Chlor-1-formyl-acenaphtylen	(XIX)	52

II. Darstellung von α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden

1)	α-Carbomethoxy-ß-chlor-crotonaldehyd	(XX)	53
2)	α-Carbäthoxy-ß-chlor-zimtaldehyd	(XXI)	53

III. 1) Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester zu 4,5-substituierten Thiophencarbonsäure-2-methylestern

2) Ihre Verseifung zu den entsprechenden Thiophencarbonsäuren-(2)

3) Deren Decarboxylierung zu 2,3-substituierten Thiophenhomologen

1a)	4,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-methylester	(XXII)	54
2a)	4,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-(2)	(XXIII)	55
3a)	2,3-Dimethyl-thiophen	(XXIV)	55

			Seite
2a)	4-Äthyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester	(XXV)	56
2b)	4-Äthyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-(2)	(XXVI)	56
2c)	2-Methyl-3-äthyl-thiophen	(XXVII)	56
3a)	4-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester	(XXVIII)	57
3b)	4-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-(2)	(XXIX)	57
3c)	2-Methyl-3-phenyl-thiophen	(XXX)	58
4a)	4-Methyl-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester	(XXXI)	58
4b)	4-Methyl-5-phenyl-thiophencarbonsäure-(2)	(XXXII)	58
4c)	2-Phenyl-3-methyl-thiophen	(XXXIII)	59
5a)	4-Methyl-5-(p-methoxy-phenyl)-thiophen-carbonsäure-2-methylester	(XXXIV)	59
5b)	4-Methyl-5-(p-methoxy-phenyl)-thiophen-carbonsäure-(2)	(XXXV)	59
5c)	2-(p-Methoxy-phenyl)-3-methyl-thiophen	(XXXVI)	60
6a)	4,5-Cyclopenteno-thiophencarbonsäure-2-methylester	(XXXVII)	60
6b)	4,5-Cyclopenteno-thiophencarbonsäure-(2)	(XXXVIII)	61
6c)	2,3-Cyclopenteno-thiophen	(XXXIX)	61
7a)	4,5-Cyclohexeno-thiophencarbonsäure-2-methylester	(XL)	61
7b)	4,5-Cyclohexeno-thiophencarbonsäure-(2)	(XLI)	62
7c)	2,3-Cyclohexeno-thiophen	(XLII)	62
8a)	4,5-Acenaphtylen-thiophencarbonsäure-2-methylester	(XLIII)	62
8b)	4,5-Acenaphtylen-thiophencarbonsäure-(2)	(XLIV)	63
8c)	2,3-Acenaphtylen-thiophen	(XLV)	63

Seite

IV. Umsetzung von α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester

1) 5-Methyl-thiophen-2,4-dicarbonsäure-dimethylester (XLVI) 64

2a) 5-Phenyl-4-formyl-3-hydroxy-thiophencarbonsäure-2-methylester (XLVII) 64

2b) Umsetzungsprodukt mit Ammoniak (XLVIII) 65

2c) 4-Dinitrophenylhydrazon des 5-Phenyl-4-formyl-3-hydroxy-thiophencarbonsäure-2-methylesters (XLIX) 66

V.a)

a) Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Na-Thioglykolsäuremethylester zu ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldehyden

b) Ihre Umsetzung zu den Aldoximen

c) Deren Umsetzung zu den Nitrilen

d) Ringschluß der Nitrile zu 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern

1a) α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonaldehyd (L) 67

1b) Oxim des α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonaldehyds (LI) 68

1c) α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonsäurenitril (LII) 68

1d) Herstellung von methanolfreiem Natriummethylat 69

1e) 4,5-Dimethyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LIII) 69

1f) α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonsäure (LIV) 70

2a) α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-zimtaldehyd (LV) 70

2b) Oxim des α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-zimtaldehyds (LVI) 71

2c) α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-zimtsäurenitril (LVII) 71

Seite

2d) Versuch des Ringschlusses von LVII mit Natrium-methylat zum 4-Methyl-5-phenyl-3-amino-thiophen-carbonsäure-2-methylester 71

3a) 2-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-1-formyl-cyclohexen-1 (LVIII) 72

3b) Oxim des 2-(Carbomethoxymethylmeercapto)-1-formyl-cyclohexen-1 (LIX) 72

3c) 2-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-1-cyano-cycloh exen-1 (LX) 73

3d) 4,5-Cyclohexeno-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXI) 73

V.b)

a) Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Thio-glykolsäuremethylester zu 4,5-substituieten

b) Ihre Acetylierung zu 3-Acetaminoverbindungen

c) Ihre Verseifung zu 3-Amino-thiophencarbonsäuren-(2)

d) Deren Decarboxylierung zu 3,3'-Dithienylaminen

1a) 4,5-Dimethyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LIII) 74

1b) 4,5-Dimethyl-3-acetamino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXII) 74

1c) 4,5-Dimethyl-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXIII) 75

1d) 4,4'-5,5'-Tetramethyl-3,3'-dithienylamin (LXIV) 75

2a) 4-Äthyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2 methylester (LXV) 75

2b) 4-Äthyl-5-methyl-3-acetamino-thiophencarbon-säure-2-methylester (LXVI) 76

2c) 4-Äthyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXVII) 77

2d) 4,4'-Diäthyl-5,5'-dimethyl-3,3'-dithienyl-amin (LXVIII) 77

Seite

3a) 4-Phenyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXIX) 77

3b) 4-Phenyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXX) 78

3c) 4,4'-Diphenyl-5,5'-dimethyl-3,3'-dithienylamin (LXXI) 78

4a) 4,5-Cyclohexeno-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXI) 79

4b) 4,5-Cyclohexeno-3-acetamino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXII) 79

4c) 4,5-Cyclohexeno-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXXIII) 80

4d) 4,5-4',5'-Dicyclohexeno-thiophen-3,3'-dithienylamin (LXXIV) 80

5a) Versuch der Umsetzung von α-Methyl-ß-chlorzimtsäurenitril (XII) mit Thioglykolsäuremethylester und $NaOCH_3$ 80

VI. Versuch der Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Glykolsäureestern

1) Darstellung von Glykolsäureäthylester 82

2) Versuch der Umsetzung von α-Methyl-ß-chlorcrotonaldehyd mit Glykolsäureäthylester 82

3) Versuch der Umsetzung von α-Methyl-ß-chlorzimtaldehyd mit Glykolsäuremethyl-(butyl)-ester und Natrium 83

4) Versuch der Umsetzung von α-Methyl-ß-chlorzimtaldehyd mit Glykolsäuremethylester und Natriummethylat 84

VII. a) Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Hydrazin und Phenylhydrazin

1) 4-Äthyl-5-methyl-Pyrazol (LXXV) 85

2) 4-Phenyl-5-methyl-pyrazol (LXXVI) 85

3) 5-Methyl-1,4-diphenyl-pyrazol (LXXVII) 86

Seite

4) Azin aus dem α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (LXXVIII) 86

5) Phenylhydrazon aus dem α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (LXXIX) 87

VII. b) Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Hydrazin zu 3-Amino-pyrazolen

1a) 4-Phenyl-5-methyl-3-amino-pyrazol (LXXX) 88

1b) Dibenzoylderivat Von LXXX (LXXXI) 88

2) 4-Methyl-5-phenyl-3-amino-pyrazol (LXXXII) 89

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt zuerst die Darstellung von ß-Chlor-vinylaldehyden. Diese wurden durch Vilsmeiersche Synthese aus Ketonen, die eine reaktionsfähige Methylengruppe in α-Stellung besitzen, nach einer kürzlich von Z. Arnold veröffentlichten Methode dargestellt.

Diese Synthese wurde nun auch auf ß-Ketocarbonsäureester mit reaktionsfähiger Methylengruppe in α-Stellung angewandt. Man gelangt dabei analog zu α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden.

Anschließend wird über die Umsetzung der ß-Chlor-vinylaldehyde mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat zu 4,5-substituierten Thiophencarbonsäure-2-methylestern berichtet. Die Verseifung führt zu den entsprechenden Thiophencarbonsäuren-(2), deren Decarboxylierung zu 2,3-substituierten Thiophenhomologen. Diese geben Farbreaktionen mit Cer-IV-nitratlösung, die hier beschrieben werden.

Versuche mit Glykolsäureester und Natriummethylat die entsprechenden 4,5-substituierten Furancarbonsäure-2-ester zu erhalten, führten nicht zum Erfolg.

Die Umsetzung der α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyde mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat führte zu verschiedenen Reaktionsprodukten. Der α-Carbomethoxy-ß-chlor-crotonaldehyd ergab das 2,4-Dicarbomethoxy-5-methyl-thiophen. Der α-Carbäthoxy-ß-chlor-zimtaldehyd ergab den 3-Hydroxy-4-formyl-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester.

Die Umsetzung der ß-Chlor-vinylaldehyde mit Hydroxylamin führt zu den entsprechenden Oximen, aus denen man durch mehrstündiges Kochen mit Acetanhydrid die ß-Chlor-vinylnitrile erhält. Diese konnten mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat zu 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern umgesetzt werden. Deren Verseifung führt zu den entsprechenden instabilen Säuren, die beim Erwärmen in die stabilen Dithienylamine überführt werden.

Ein zweiter Syntheseweg zu den 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern führt ausgehend von den

ß-Chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester und Natrium in absolutem Benzol zu den Thioätheraldehyden, die mit Hydroxylamin in die entsprechenden Aldoxime und diese mit Acetanhydrid in die Thioäthernitrile überführt wurden. Diese können mit Natriummethylat unter Ringschluß zu den 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern umgesetzt werden. Nur das Thioäthernitril des α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyds ging keinen Ringschluß ein.

Die Umsetzung der ß-Chlor-vinylaldehyde mit Hydrazin und Phenylhydrazin führt zu verschiedenen Reaktionsprodukten. Der α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd ergibt das Azin, bzw. das Phenylhydrazon. α-Phenyl- und α-Äthyl-ß-chlor-crotonaldehyd ergeben beide das entsprechende Pyrazol.

α-Phenyl-ß-chlor-crotonsäurenitril und α-Methyl-ß-chlor-zimtsäurenitril ergeben mit Hydrazin das 4-Phenyl-5-methyl- bzw. 4-Methyl-5-phenyl-3-amino-pyrazol.

Theoretischer Teil

I. 1) Darstellung von ß-Chlor-vinylaldehyden

Als Ausgangsprodukte für die in dieser Arbeit beschriebenen Umsetzungen wurden ß-Chlor-vinylaldehyde und α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyde hergestellt.

Diese Verbindungen waren bisher nur schwer zugänglich. In der Literatur waren nur die Synthesen von ß-Chlor-crotonaldehyd[1)] und ß-Chlor-zimtaldehyd[3)] beschrieben worden. Vor kurzem teilten nun Z. Arnold und Mitarbeiter mit, daß es ihnen gelungen sei, die Vilsmeiersche Aldehydsynthese, bei der eine Formylgruppe in reaktionsfähige aromatische-, heterocyclische- und aktivierte Äthylenverbindungen eingeführt wird[4)], auf bestimmte aliphatische und alicyclische Verbindungen zu übertragen.

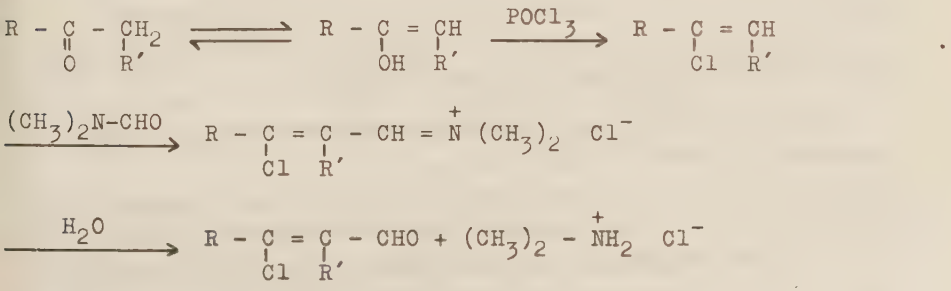
Vinyläther, Acetale und α-Chloräther geben ß-Dialdehyde[5)].

Ketale ergeben Derivate von ß-Hydroxy-aldehyden[6)].

Die Umsetzung von Ketonen mit α-ständiger reaktionsfähiger Methylengruppe mit Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid führt in meist ausgezeichneter Ausbeute zu ß-Chlor-vinylaldehyden[7)].

Die Reaktion geht folgendermaßen vor sich:

Das Keton reagiert in der Enolform. Die Hydroxylgruppe wird durch überschüssiges Phosphoroxychlorid gegen Chlor ausgetauscht und mit Dimethylformamid das quaternäre Ammoniumsalz gebildet. Durch dessen Hydrolyse erhält man den ß-Chlor-vinylaldehyd.



Z. Arnold setzte einige aliphatische, gemischt aliphatisch-aromatische Ketone und Cyclanone zu ß-Chlor-vinylaldehyden um. In der zugänglichen Literatur waren lediglich die Ausbeuten und die Brechungsindices angegeben. Von uns wurde daher folgende allgemeine Synthese ausgearbeitet.

Ein Mol des jeweiligen Ketons wird mit 1,2 Mol Dimethylformamid vermischt und 1,5 Mol Phosphoroxychlorid unter Rühren zugetropft bei 10 bis 15° C . Die Reaktion ist stark exotherm und es tritt Braunfärbung der Lösung ein. Anschließend wird 2 bis 3 Stunden bei 60 bis 70° nachgerührt, die Lösung abgekühlt und unter Eiszugabe unter Rühren und Kühlung zersetzt. Dann wird nochmals auf ca. 40° erwärmt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei spontan noch weiter. Es wird daher durch zeitweise Kühlung unter Rühren 30 min. auf 40 bis 50° gehalten bis keine Wärmetönung mehr auftritt. Der größte Teil der Säure wird mit der vierfachen molaren Menge Natriumacetat, auf Phosphoroxychlorid bezogen, abgestumpft. Der ß-Chlor-vinylaldehyd wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Bikarbonatlösung und anschließend mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Abdampfen des Lösungsmittels der Rückstand fraktioniert.

Die von uns hergestellten ß-Chlor-vinylaldehyde sind teils farblose bis hellgelbe Flüssigkeiten oder kristalline Stoffe. Die Ausbeuten liegen zwischen 59% und 96%. Die meisten der dargestellten Chlor-aldehyde verharzen nach einigen Stunden oder Tagen. Andere sind länger haltbar. Alle sind in α-Stellung substituiert. Durch eine Phenylgruppe in ß-Stellung wird ihre Stabilität außerordentlich erhöht. Der α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd ist daher fast unbegrenzt haltbar. Der Geruch ist meist leicht aromatisch stechend.

In der umseitigen Tabelle I ist eine Übersicht über die dargestellten ß-Chlor-vinylaldehyde gegeben.

Nach Veröffentlichung der neuen Synthese wurde sie auch von anderen Autoren überprüft.

H. Bredereck und Mitarbeiter[8] stellten α-ß-Dimethyl-ß-chlor-acrolein und α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd her.

W. Ziegenbein und W. Franke[9] setzten p-Alkyl-, Alkoxyl-, oder Äthinyl-phenylacetylene zu ß-Aryl-ß-chlor-vinylaldehyden um.

Tabelle I

Übersicht über die dargestellten ß-Chlor-vinylaldehyde

Ausgangsketon R - C(=O) - CH_2 - R'	ß-Chlor-vinyl-aldehyd R - C(Cl) = C(R') - CHO	Sdp. bzw. Smp.	Ausbeute
1) Methyl-äthyl-keton R = $-CH_3$ R' = $-CH_3$	α-Methyl-ß-chlor-crotonaldehyd (I)	43-45°/12mm 53-55°/20mm	59% 7): 67% 8): 44,5%
2) Methyl-propyl-keton R = $-CH_3$ R' = $-C_2H_5$	α-Äthyl-ß-chlor-crotonaldehyd (IV)	50-54°/12mm	67% 7): 77%
3) Phenylaceton R = $-CH_3$ R' = $-C_6H_5$	α-Phenyl-ß-chlor-crotonaldehyd (VII)	95°/2mm 123°/12mm	69%
4) Propiophenon R = $-C_6H_5$ R' = $-CH_3$	α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (X)	100°/3mm 123°/12mm 138°/20mm	95% 7): 91% 8): 98%
5) p-Methoxy-propiophenon R = $-C_6H_5OCH_3$ R' = $-CH_3$	α-Methyl-ß-chlor-(p-methoxy)-zimt-aldehyd (XIII)	136°/2mm 164-165° bei 12mm Smp. 45°	95%
6) Cyclopentanon R,R' = $-(CH_2)_3-$	2-Chlor-1-formyl-cyclopenten-1 (XIV)	53-55°/12mm	94% 7): 46% 10): 82%
7) Cyclohexanon R,R' = $-(CH_2)_4-$	2-Chlor-1-formyl-cyclohexen-1 (XVI)	50°/2mm 94°/15mm	89% 7): 54% 10): 82,5%
8) Acenaphtenon R,R' =	2-Chlor-1-formyl-acenaphtylen (XIX)	Smp. 150-160°	96%

W. Ziegenbein und W. Lang[10] schließlich setzten einige Cyclanone: Cyclopentanon, -hexanon, -heptanon, -octanon und α-Naphtenon zu den entsprechenden ß-Chlor-vinylaldehyden um.

Alle diese Synthesen unterscheiden sich meist von der von uns durchgeführten dadurch, daß zuerst das Dimethylformamid-Phosphoroxychlorid-addukt hergestellt und dann nach meist mehrstündigem Stehen das Keton zugegeben wird. Anschließend wird dann noch mehrere Stunden nachgerührt. Außerdem wird meist in einem chlorhaltigen Lösungsmittel wie Dichloräthan gearbeitet. Sie sind der von uns durchgeführten Synthese durchaus nicht überlegen. Wir erreichen fastin allen Fällen bessere Ausbeuten, außerdem arbeitet unsere Synthese wesentlich rascher und eleganter. Die physikalischen Konstanten der von uns erhaltenen ß-Chlor-vinylaldehyde stimmen in jedem Falle mit den von anderen Autoren gefundenen überein.

Zur Charakterisierung der ß-Chlor-vinylaldehyde wurden von mehreren Autoren verschiedene Umsetzungen vorgenommen.

Marc Julia[1] erhielt z.B. aus dem ß-Chlor-crotonaldehyd ein Semicarbazon, ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, mit Anilin trat Ringschluß zum 2-Methyl-chinolin ein, mit Guanidin[2] wurde das 2-Amino-4-methyl-pyrimidin erhalten.

W. Ziegenbein und W. Franke[9] erhielten aus m-,p-substituierten ß-Chlor-zimtaldehyden mit Formamid bei 170° bis 180° 4-Arylpyrimidine.

K. von Auwers und R. Hügel[5] erhielten aus dem ß-Chlor-cis-zimtaldehyd durch Schütteln an der Luft die ß-Chlor-trans-zimtsäure.

Z. Arnold[7] erhielt mit Dimethylamin ß-Dimethylamino-vinylaldehyde, bei der Umsetzung mit ß-Chlor-zimtaldehyd wurde außerdem die Verbindung

$$C_6H_5 - \underset{\underset{N(CH_3)_2}{|}}{C} = CH - CH = \overset{+}{N}(CH_3)_2 \quad X^-$$

isoliert.

W. Ziegenbein und W. Lang[10] oxydierten 1-Formyl-2-chlor-cycloalkene zu den entsprechenden Carbonsäuren.

I. 2) Umsetzung der ß-Chlor-vinylaldehyde zu den entsprechenden Aldoximen

Die erhaltenen ß-Chlor-vinylaldehyde wurden mit einem geringen Überschuß Hydroxylamin-Hydrochlorid und der zur Neutralisation notwendigen Menge Soda oder Pottasche in wäßrig methanolischer Lösung ca. zwei Stunden auf dem Wasserbad auf 60° bis 65° erhitzt und anschließend die Oxime mit Wasser ausgefällt, wobei sie meist kristallin ausfielen.[11)]

Sie wurden mit 75%iger bis 95%iger Ausbeute erhalten und stellen kristalline Stoffe dar, die aus Methanol/Wasser umkristallisiert werden können und bis auf das Oxim des α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyds (XI) zersetzlich sind.

In Tabelle II sind die dargestellten Aldoxime aufgeführt.

Ein Versuch mit Natriummethylat aus dem Aldoxim unter Chlorwasserstoffabspaltung und Ringschluß zum Oxazol zu gelangen schlug fehl. Es wurde lediglich das Ausgangsprodukt zurückgewonnen.

I. 3) Umsetzung der ß-Chlor-vinylaldoxime zu den entsprechenden Nitrilen

Durch mehrstündiges Rückflußen mit Acetanhydrid erhielt man aus den Aldoximen die entsprechenden Nitrile.[12)]

$$R - \underset{Cl}{C} = \underset{R'}{C} - CH = NOH \xrightarrow{(CH_3CO)_2O} R - \underset{Cl}{C} = \underset{R'}{C} - CN + 2CH_3COOH$$

mit 85%iger bis 95%iger Ausbeute.

Es gelang nicht, aus dem Oxim des 2-Chlor-1-formyl-cyclopenten-1 (XV) das 2-Chlor-1-cyano-cyclopenten-1 zu erhalten. Schon bei gelindem Erwärmen mit Acetanhydrid trat explosionsartige Reaktion unter starker Erhitzung und völliger Verkokung ein.

In Tabelle III sind die dargestellten ß-Chlor-vinylnitrile aufgeführt.

Es sind bis auf XVIII stabile Substanzen, die sich nach mehreren Wochen noch nicht zersetzt hatten.

Tabelle II

Übersicht über die dargestellten β-Chlor-vinylaldoxime

β-Chlor-vinyl-aldehyde $R-\underset{Cl}{C}=\underset{R'}{C}-CHO$	Oxime $R-\underset{Cl}{C}=\underset{R'}{C}-\underset{NOH}{CH}$	Sdp. bzw. Smp.	Ausbeute
1) R = $-CH_3$ R' = $-CH_3$ I	II	Smp. 119-120° farblose Blättchen	78%
2) R = $-CH_3$ R' = $-C_2H_5$ IV	V	56°/0,2mm Smp. 48-50° farblose Kristalle	75%
3) R = $-CH_3$ R' = $-C_6H_5$ VII	VIII	Smp. 112° farblose Kristalle	86%
4) R = $-C_6H_5$ R' = $-CH_3$ X	XI	Smp. 122° farblose Nadeln	94%
5) R,R' = $-(CH_2)_3-$ XIV	XV	Smp. 114° farblose Blättchen	75%
6) R,R' = $-(CH_2)_4-$ XVI	XVII	Smp. 102° farblose Blättchen	83%

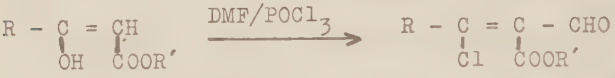
Tabelle III

Übersicht über die dargestellten ß-Chlor-vinylnitrile

ß-Chlor-vinyl-aldoxime R - C(Cl) = C(R′) - CH(NOH)	ß-Chlor-vinyl-nitrile R - C(Cl) = C(R′) - CN	Sdp. bzw. Smp.	Aus-beute
1) R = $-CH_3$ R′ = $-CH_3$ II	α-Methyl-ß-chlor-crotonsäurenitril (III)	136-140°	81%
2) R = $-CH_3$ R′ = $-C_2H_5$ V	α-Äthyl-ß-chlor-crotonsäurenitril (VI)	160-170° 56-62° bei 16mm	83%
3) R = $-CH_3$ R′ = $-C_6H_5$ VIII	α-Phenyl-ß-chlor-crotonsäurenitril (IX)	95°/0,6mm 88-90° bei 0,2mm	91%
4) R = $-C_6H_5$ R′ = $-CH_3$ XI	α-Methyl-ß-chlor-zimtsäurenitril (XII)	82°/0,17mm 125°/12mm	95%
5) R,R′ = $-(CH_2)_4-$ XVII	2-Chlor-1-cyano-cyclohexen-1 (XVIII)	67°/0,3mm 81°/0,75mm Smp. 43-44°	83%

II. Darstellung von α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden

Analog der Darstellung von ß-Chlor-vinylaldehyden aus Ketonen mit reaktionsfähiger Methylengruppe in α-Stellung sollten ß-Ketocarbonsäureester mit reaktionsfähiger Methylengruppe in α-Stellung α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyde ergeben.



Acetessigester und Benzoylessigester wurden nach der bei der Darstellung der ß-Chlor-vinylaldehyde gegebenen Vorschrift umgesetzt. Es zeigte sich auch hier, daß eine Phenylgruppe in ß-Stellung stabilisierend auf die Verbindung einwirkt. Während aus dem Acetessigester der sehr unbeständige α-Carbomethoxy-ß-chlor-crotonaldehyd (XX) in nur 33%iger Ausbeute erhalten wurde, erhielt man aus dem Benzoylessigester den α-Carbäthoxy-ß-chlor-zimtaldehyd (XXI), der wesentlich beständiger ist, in 87%iger Ausbeute.

In der umstehenden Tabelle IV sind die erhaltenen α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyde aufgeführt.

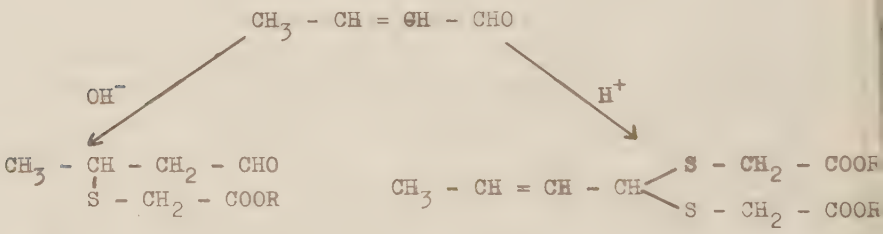
Tabelle IV

Übersicht über die dargestellten α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyde

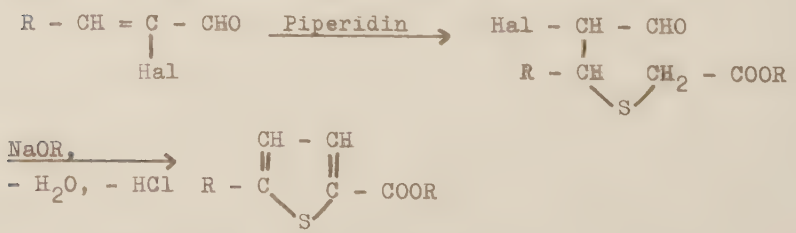
ß-Ketocarbonsäureester	α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyde	Sdp.	Ausbeute
1) Acetessigsäuremethylester $CH_3-\overset{\overset{O}{||}}{C}-CH_2-\underset{}{\overset{}{\underset{}{\overset{}{\underset{}{\overset{}{

III. 1) Umsetzung der ß-Chlor-vinylaldehyde mit Thioglykolsäuremethylester zu 4,5-substituierten Thiophencarbonsäure-2-methylestern

In seiner Dissertation „Über substituierte Thiophencarbonsäure-2-ester" [13] hatte Hans Habicht gezeigt, daß man mit α-,ß-ungesättigten Aldehyden und α-Halogen-vinylaldehyden (Crotonaldehyd, α-Chlor-crotonaldehyd, Zimtaldehyd, α-Bromzimtaldehyd) und Thioglykolsäuremethylester oder Thioglykolsäure schon ohne Katalysator, in saurem Medium zum Mercaptal gelangt. In alkalischem Medium mit Piperidin oder methanolischer Kalilauge erhielt man mit α-,ß-ungesättigten Aldehyden (Acrolein, Crotonaldehyd) das Michaeladditionsprodukt an die Doppelbindung, beispielsweise:



Es zeigte sich weiterhin, daß die Anlagerung von Thioglykolsäureester an α-Halogenvinylaldehyde nur unter dauernder Aufrechterhaltung der Basizität vonstatten gehen kann, und der freie Aldehyd wegen Verharzungsgefahr nur möglichst kurze Zeit mit dem Alkali in Berührung sein darf. Durch einen geringen Überschuß von Natriummethylatlösung tritt Halogenwasserstoffabspaltung sowie Aldolkondensation und Wasserabspaltung unter Ausbildung des Thiophenderivates ein:



(R = H, CH_3, C_6H_5, Hal = Cl, Br)

Ausgehend von drei verschiedenen α-Halogen-vinylaldehyden wurden von Habicht auf diese Weise folgende Thiophencarbonsäure-2-methylester dargestellt.

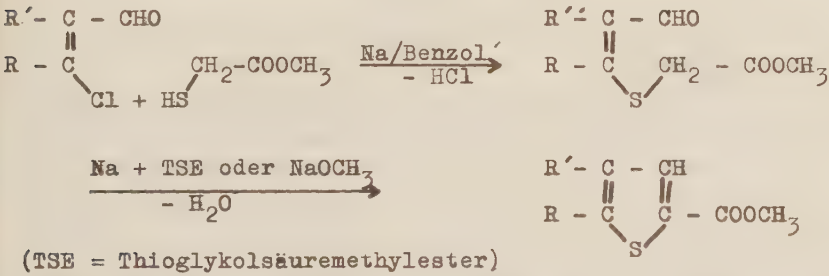
1) α-Bromacrolein $\xrightarrow{5\%}$ Thiophencarbonsäure-2-methylester

2) α-Chlor-crotonaldehyd $\xrightarrow{38\%}$ 5-Methyl " "

3) α-Brom-zimtaldehyd $\xrightarrow{12\%}$ 5-Phenyl " "

Es sollte nun gezeigt werden, ob die von Habicht ausgearbeitete Synthese für Thiophencarbonsäure-2-ester aus α-Halogenvinylaldehyden und Thioglykolsäuremethylester mit Natriummethylatlösung auf die von uns dargestellten ß-Chlor-vinylaldehyde übertragen werden konnte.

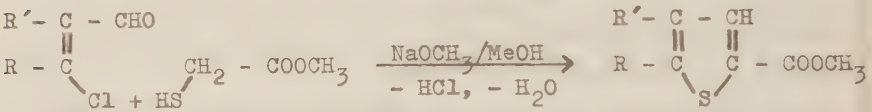
Es zeigte sich nun im Laufe unserer Versuche, daß man mit dem Natriumsalz des Thioglykolsäuremethylesters, das mit granuliertem Natrium in absolutem Benzol oder Toluol hergestellt wurde, und einem Überschuß des jeweils verwendeten ß-Chlorvinylaldehydes zum Michaeladditionsprodukt an die Doppelbindung des ungesättigten Aldehydes unter gleichzeitiger Chlorwasserstoffabspaltung gelangen konnte. Mit einem Überschuß des Natriumsalzes des Thioglykolsäuremethylesters oder mit Natriummethylat trat sofort Ringschluß zum Thiophencarbonsäure-2-methylester ein.



(TSE = Thioglykolsäuremethylester)

Man gelangte so nach der ersten Methode zu ß-(Carbomethoxy methyl-mercapto)-vinylaldehyden, über deren Darstellung sowie Weiterverarbeitung über die Oxime und Nitrile zu den 3-Aminothiophencarbonsäure-2-methylestern ausführlich im Kapitel V. 2) berichtet wird.

Die zweite Methode läßt sich noch insofern vereinfachen, daß man ausgehend von den ß-Chlor-vinylaldehyden und Thioglykolsäuremethylester mit methanolischer Natriummethylatlösung in einem Eintopfverfahren direkt und sehr glatt ohne wesentliche Verharzung zu den 4,5-substituierten Thiophencarbonsäure-2-methylestern mit meist über 90%iger Ausbeute gelangte..Die Reaktion verläuft unter Michaeladdition, Chlorwasserstoffabspaltung, cyclisierender Aldolkondensation und anschließender Wasserabspaltung direkt zum Ringprodukt.



Während H. Habicht bei der Umsetzung von α-Halogenvinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat die Thiophencarbonsäureester nur in geringer Ausbeute erhalten konnte, entstanden diese mit den von uns verwandten ß-Chlor-vinylaldehyden in ausgezeichneter Ausbeute. Dies erklärte sich aus der relativ viel größeren Beständigkeit der ß-Chlor-vinylaldehyde gegenüber Alkali, selbst in der Wärme. Verglichen mit den α-Halogen-vinylaldehyden sind sie überhaupt viel beständiger. Der α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd ist beispielsweise fast unbegrenzt haltbar.

Die Ringschlüsse wurden im Allgemeinen nach folgendem Schema ausgeführt:

Die, auf den verwendeten ß-Chlor-vinylaldehyd bezogene, 1,5-fache molare Menge an Thioglykolsäuremethylester wird mit etwas Methanol versetzt, und unter Rühren und Eiskühlung etwas mehr als die äquivalente Menge in methanolische Natriummethylatlösung, unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von 10° bis 15°, zugegeben. Der unangenehme Geruch des Esters verschwindet, und es tritt Salzbildung an der SH-gruppe ein. Daraufhin wird der mit Methanol verdünnte ß-Chlor-vinylaldehyd unter Kühlung und Rühren bei 10° bis 15° zugetropft. Die Reaktion ist stark exotherm. Nach kurzer Zeit trübt sich die Lösung und es tritt NaCl-Ausfällung ein. In den meisten Fällen verfärbt sich die Lösung kaum, oder es tritt erst nach mehrstündigem Stehen Gelbfärbung ein. (In einigen Fällen wurde jedoch

auch Braunfärbung beobachtet.) Der stechende Geruch des Aldehydes verschwindet nach einiger Zeit und der angenehmere des Thiophencarbonsäureesters tritt auf. Nach dem Zutropfen wird einige Stunden unter Rühren auf 40° bis 50° erhitzt. Auch hierbei tritt meist keine wesentliche Verfärbung der Lösung ein. Man läßt über Nacht stehen und arbeitet am nächsten Tage auf.

Das überschüssige Alkali wird mit Essigsäure neutralisiert und der größte Teil des Methanols abdestilliert. Anschließend wird mit Wasser und Salzsäure versetzt, wobei meist ein gelbbraunes schweres Öl ausfällt. Dieses wird in Methylenchlorid aufgenommen, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Die meisten der Ester sind farblose Flüssigkeiten von angenehmen Geruch. Einige sind auch fest.

Bei der Verwendung von wasserfreiem Methanol zur Herstellung der 1n Natriummethylatlösung konnten die Ausbeuten durchwegs noch um einige Prozent gegenüber der Verwendung von käuflichem wasserhaltigen Methanol gesteigert werden. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf wasserfreies Methanol.

Die erhaltenen 4,5-substituierten Thiophencarbonsäure-2-methylester sind in Tabelle V angeführt.

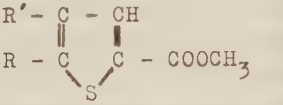
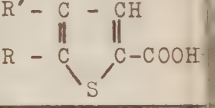
III. 2) Verseifung der Thiophencarbonsäure-2-methylester zu den Thiophencarbonsäuren(2)

Die Ester wurden meist mit der dreifachen molaren Menge 3n wäßriger Natronlauge verseift. Die Verseifung geht mit 90%iger bis 95%iger Ausbeute. Sie verläuft glatt bei Siedetemperatur in 30 min. bis 2 Stunden. Die Natriumsalze sind bis auf das Natriumsalz von XLIV in heißem Wasser löslich. Die Natriumsalze von XXXII, XXXV und XXXVIII fallen in der Kälte aus. Durch Fällen mit Salzsäure in der Wärme, wo diese Salze löslich sind, kann man auch sie quantitativ in die Säuren überführen. Andernfalls versetzt man mit Salzsäure und schüttelt mit Äther. Die freiwerdenden Thiophencarbonsäuren werden dann vom Äther aufgenommen.

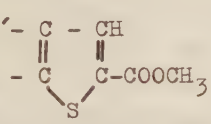
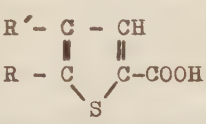
Die erhaltenen 4,5-substituierten Thiophencarbonsäuren(2) sind in Tabelle V angeführt.

Tabelle V

Übersicht über die dargestellten 4,5-substituierten Thiophencarbonsäure-2-methylester sowie die daraus durch Verseifung erhaltenen Thiophencarbonsäuren-(2)

Thiophencarbonsäure-2-methylester 	Sdp. bzw. Smp.	Ausbeute	Thiophencarbonsäure-(2)/Smp. 
1) 4,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-methylester R = $-CH_3$ R' = $-CH_3$ (XXII)	85-87°/2mm 117-119°/12mm Smp. 32°	88%	210° sehr lange farblose Nadeln (XXIII) 95%
2) 4-Äthyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester R = $-CH_3$ R' = $-C_2H_5$ (XXV)	110-112°/2mm 140°/12mm	85%	115-116° farblose Prismen (XXVI) 96%
3) 4-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester R = $-CH_3$ R' = $-C_6H_5$ (XXVIII)	162-165°/0,2mm Smp. 64-65°	95%	192-193° Farblose Nadeln (XXIX) 98%
4) 4-Methyl-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester R = $-C_6H_5$ R' = $-CH_3$ (XXXI)	133-135°/ bei 0,02mm 160-162°/0,2mm 190-191°/12mm	93%	152-153° feine farblose Nadeln (XXXII) 94%
5) 4-Methyl-5-(p-methoxy-phenyl)-thiophencarbonsäure-2-methylester R = $-C_6H_5-O-CH_3$ R' = $-CH_3$ (XXXIV)	--------	90% +)	154-155° farblose Nadeln (XXXV)

Fortsetzung von Tabelle V

Thiophencarbonsäure-2-methylester 	Sdp. bzw. Smp	Ausbeute	Thiophencarbonsäure-(2)/Smp. 
6) 4,5-Cyclopentenothiophencarbonsäure-2-methylester R,R'= $-(CH_2)_3-$ (XXXVII)	120°/2mm Smp. 56-58°	94%	201° (zers.) gelbl. Blättchen (XXXVIII) 93%
7) 4,5-Cyclohexenothiophencarbonsäure-2-methylester R,R'= $-(CH_2)_4-$ (XL)	135°/2mm 170°/15mm	94%	196-198° dicke farblose Nadeln (XLI) 94%
8) 4,5-Acenaphtylenthiophencarbonsäure-2-methylester R,R'= (XLIII)	------	90% +)	290° goldgelbe Nadeln (XLII)

+): Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die Säuren. Diese wurden durch Verseifung der nicht in reinem Zustand isolierten Ester erhalten.

III. 3) Darstellung von 2,3-substituierten Thiophenhomologen durch Decarboxylierung der 4,5-substituierten Thiophencarbonsäuren

Wir decarboxylierten die 4,5-substituierten Thiophencarbonsäuren-(2), indem wir die Säure mit der gleichen Gewichtsmenge Naturkupfer C gut verrieben und die Mischung in einem kleinen Destillationskolben mit kurzem Kühlrohr mit frei fächelnder Flamme erhitzten. Beim Entstehen von viel Nebel wurde etwas langsamer erhitzt, um ein Wegsublimieren von nicht umgesetzter Säure mit dem CO_2 zu verhindern. Die in über 70%-iger Ausbeute übergehenden Flüssigkeiten waren nur schwach gelb gefärbt und wurden bei der wiederholten Destillation als farblose, leichtbewegliche, nach Benzolhomologen riechende Flüssigkeiten erhalten. Einige färbten sich nach mehreren Tagen braun. Nur XLV kristallisiert in feinen, flaumigen, gelben Nadeln.

III. 4) Farbreaktionen der 2,3-substituierten Thiophenhomologen mit Cer-IV-nitratlösung

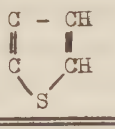
H.D. Hartough[14] gibt für substituierte Thiophene Farbreaktionen mit salpetersaurer Cer-IV-nitratlösung an. H. Habicht hatte diese Reaktion als Tüpfelreaktion durchgeführt[13]. Er erhielt für 3,4-substituierte Thiophene eine Blaufärbung. Das 3-Phenyl-thiophen ergab eine blutrote Färbung. Die Tüpfelreaktion wurde von uns auf die dargestellten Thiophenhomologen angewandt.

Ein Tropfen des Thiophenhomologen und ein Tropfen des Reagenz werden in einer Porzellanschale zusammengegeben. Nach kurzer Zeit färben sich die 2,3-substituierten Thiophene rot. Nur XLV ergibt in Toluol gelöst eine Blaufärbung. Der dünne Farbfilm haftet meist an der Schale, während die gelbe Cer-IV-nitratlösung beim Bewegen der Schale abfließt.

Die erhaltenen 2,3-substituierten Thiophene sowie ihre Farbreaktionen mit Cer-IV-nitratlösung sind in Tabelle VI angeführt.

Tabelle VI

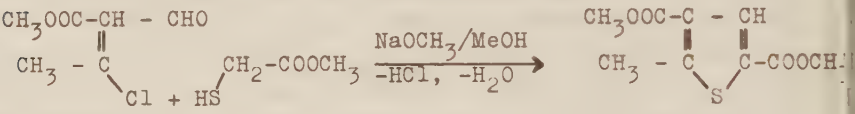
Übersicht über die dargestellten 2,3-substituierten Thiophene sowie deren Farbreaktionen mit Cer-IV-ammoniumnitratlösung.

	Ausgangssäure	Thiophenhomologe 	Sdp. bzw. Smp.	Ausbeute	Farbreaktion
1)	XXIII	2,3-Dimethyl-thiophen R = $-CH_3$ R' = $-CH_3$ (XXIV)	140° 14a): 141°	71%	blutrot
2)	XXVI	2-Methyl-3-äthyl- " R = $-CH_3$ R' = $-C_2H_5$ (XXVII)	158°-160° 14a): 156°-157°	86%	blutrot
3)	XXIX	2-Methyl-3-phenyl- " R = $-CH_3$ R' = $-C_6H_5$ (XXX)	97°/3mm	80%	rot
4)	XXXII	2-Phenyl-3-methyl- " R = $-C_6H_5$ R' = $-CH_3$ (XXXIII)	91°/2mm	88%	rotbraun
5)	XXXV	2-(p-Methoxy-phenyl)-3-methyl- " " R = $-C_6H_5-O-CH_3$ R' = $-CH_3$ (XXXVI)	125°-126° bei 2mm	85%	rotbrauner Ndsl.
6)	XXXVIII	2,3-Cyclopenteno- " R,R' = $-(CH_2)_3-$ (XXXIX)	63°/10mm	82%	rot, färbt sich schwarz
7)	XLI	2,3-Cyclohexeno- " R,R' = $-(CH_2)_4-$ (XLII)	49°/2mm 96°/20mm 14a): 97°/19mm	87%	rot
8)	XLIV	2,3-Acenaphtylen- " R,R' = (X LV)	Smp.66-67° gelbe Ndln.	56%	blau (in Toluol)

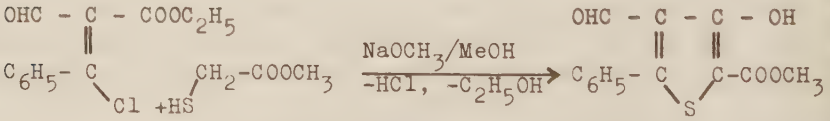
IV. Umsetzung von α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester

Die für die Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester ausgearbeitete Vorschrift wurde nun a… die α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyde angewandt.

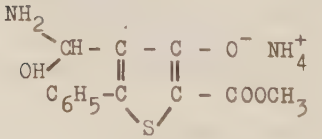
Der α-Carbomethoxy-ß-chlor-crotonaldehyd ergab den 5-Meth… thiophen-2,4-dicarbonsäure-dimethylester (XLVI) in 70%iger A… beute. Die Reaktion hatte also unter Michaeladdition, Chlorw… serstoffabspaltung, cyclisierender Aldolkondensation und an… schließender Wasserabspaltung stattgefunden.



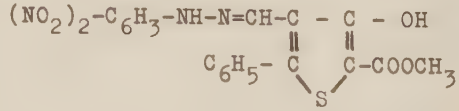
Der α-Carbäthoxy-ß-chlor-zimtaldehyd ergab unter Michaela… dition, Chlorwasserstoffabspaltung und Dieckmann-Kondensation… unter Alkoholaustritt direkt den 5-Phenyl-4-formyl-3-hydroxy-… thiophencarbonsäure-2-methylester (XLVII). Die Phenyl- und di… Äthylestergruppe müssen hier also in Trans-Stellung zueinande… stehen.



Das Ringprodukt gibt mit $FeCl_3$ eine Blaufärbung, es reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung, gibt mit NH_3 das Ammoniumsalz des Aldehydammoniaks (XLVIII) und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin das Phenylhydrazon (XLIX).



(XLVIII)

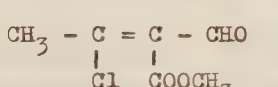
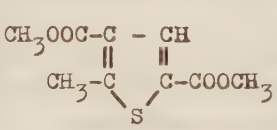
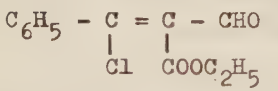
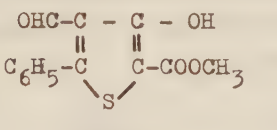
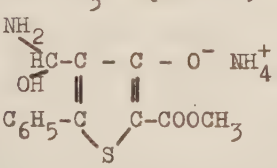


(XLIX)

In Tabelle VII sind die Umsetzungsprodukte der α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyde mit Thioglykolsäuremethylester aufgeführt.

Tabelle VII

Übersicht über die Umsetzungsprodukte von α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester.

α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyd	Erhaltenes Thiophenderivat	Sdp. bzw. Smp.	Ausbeute
1) α-Carbomethoxy-ß-chlor-crotonaldehyd  (XX)	5-Methyl-thiophen-2,4-dicarbonsäure-dimethylester  (XLVI)	140°-150° bei 0,7mm Smp. 84° fbl. dünne Nadeln	70%
2) α-Carbäthoxy-ß-Chlor-zimtaldehyd  (XXI)	5-Phenyl-4-formyl-3-hydroxy-thiophen-carbonsäure-2-methylester  (XLVII)	185°/0,45mm Smp.86°-89°	71%
	Umsetzungsprodukt mit NH_3: (XLVIII) 	Smp. 79° fbl. lange Nadeln	
	Dinitrophenyl-hydrazon (XLIX)	Smp. 230°-232° rote Spieße	

V. Darstellung von 4,5-substituierten 3-Aminothiophencarbonsäure-2-methylestern

Ziel der jetzt in Angriff genommenen Synthese war die Darstellung von 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern.

V. 1) Übersicht über frühere Arbeiten

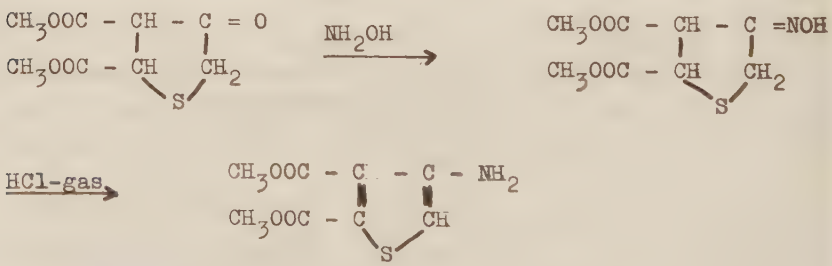
Aminothiophencarbonsäureester wurden bisher nur verhältnismäßig wenig in der Literatur beschrieben.

So konnten E. Benary und A. Baravian[15] 3-Hydroxy-5-methylthiophencarbonsäure-4-äthylester durch Ammoniumacetatschmelze in den entsprechenden 3-Amino-thiophencarbonsäureester umwandeln.

Wie H. Fießelmann und H. Schädler[16] zeigen konnten, läßt sich diese Methode jedoch nicht auf andere Hydroxy-thiophencarbonsäureester übertragen.

L. C. Cheney und I. R. Piening[17] stellten im Rahmen ihrer Arbeiten zu einer Biotinsynthese 3-Amino-4-carbäthoxy-thiophenfettsäure-2-ester her. Aus den Thiophanoncarbonsäureestern stellten sie das Oxim dar. Dieses ergab beim Behandeln mit Chlorwasserstoffgas das Hydrochlorid des Aminothiophencarbonsäureesters. Diese Methode, die nur bei bestimmten Thiophanoncarbonsäureestern anwendbar sein sollte, konnte von H. Fießelmann und H. Schädler verallgemeinert werden.

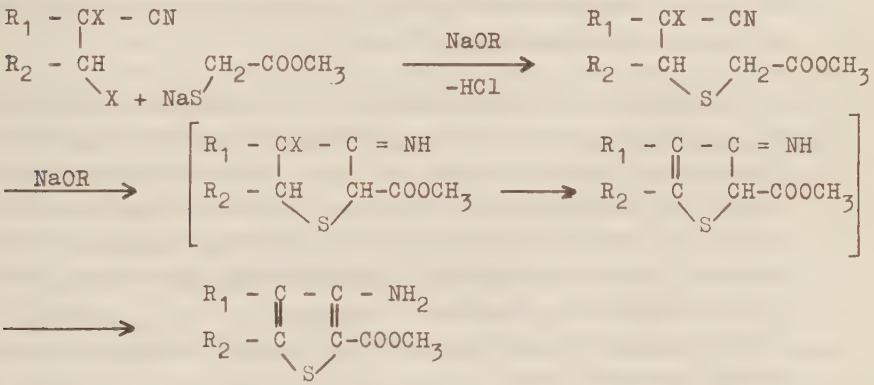
Beispielsweise:



Erwähnenswert ist noch der durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung durch O. Dann[18] hergestellte 5-Aminothiophencarbonsäure-2-äthylester, der anästhesierende Wirkung besitzt.

Eine neue Methode zur Darstellung von 3-Amino-thiophencarbonsäureestern wurde von H. Fießelmann und H. Meckl[19] gefunden. In einem Eintopfverfahren konnten aus α,ß-Dihalogenverbindungen und Thioglykolsäuremethylester mittels Alkoholats verschiedene 3-Amino-thiophencarbonsäureester aufgebaut werden.

K. H. Büttner setzte in seiner Dissertation[20] die Arbeit von H. Meckl fort. Er verwendete α-substituierte und α,ß-substituierte α,ß-Dihalogennitrile und kam mit überschüssigem Natriummethylat in absolutem Äther direkt zu 4- bzw. 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern.



Die Eigenschaften des 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylesters und seiner analogen 5-Phenyl- und 5-Methyl-derivate wurden von H. Meckl[19] untersucht.

1) Mit Acetanhydrid ergeben sie ein Acetylderivat.
2) Mit Benzoylchlorid wird das N-Benzoylderivat erhalten.
3) Mit Chlorwasserstoff erhält man das Hydrochlorid.
4) Mit salzsaurer Nitritlösung erhält man das Diazoniumsalz, das z.B. mit Naphtol-AS zu einem roten Farbstoff kuppelt.
5) Die Sandmeyersche Reaktion gibt z.B. mit CuCl das 3-Chlorderivat, mit KCN und anschließender Verseifung erhält man die 2,3-Dicarbonsäure.
6) Die Verseifung der 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester mit wäßriger Lauge führt zu den unbeständigen Säuren.

7) Die Säuren kondensieren sich beim Erhitzen z.B. in Essigsäure unter Decarboxylierung und NH_3-abspaltung zu den beständigen Dithienylaminen.
8) Beim Erhitzen der Säuren mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure tritt Decarboxylierung ein und man erhält direkt die Salze der Aminothiophene. Diese können aus ihren Salzen mit Lauge in Freiheit gesetzt werden. Mit Acetanhydrid geben sie ein stabiles N-Acetylderivat. Die Aminothiophene sind unbeständig und gehen leicht in die Dithienylamine über.

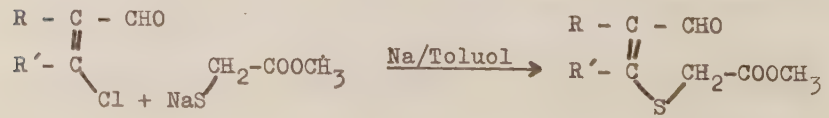
K.H. Büttner stellte die gleichen Eigenschaften bei den von ihm synthetisierten 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern fest.

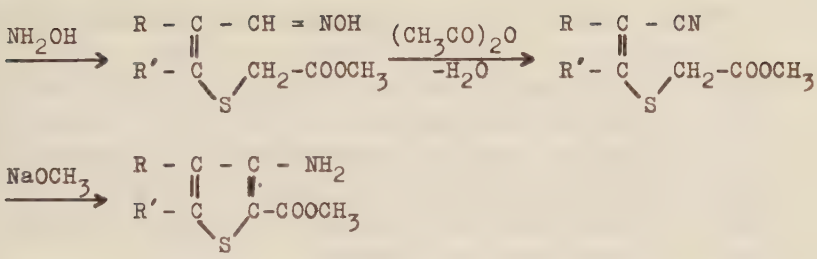
Anknüpfend an die Umsetzungen der α-Halogen-vinylnitrile und αß-Dihalogennitrile mit Thioglykolsäuremethylester und alkalischen Kondensationsmitteln zu 3-Amino-thiophencarbonsäuremethylestern, sollte nun versucht werden, mit ß-Chlorvinylnitrilen und Thioglykolsäuremethylester zu einer neuen Synthese für 4,5-substituierte 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester zu gelangen.

Es zeigte sich, daß man auf zwei Wegen zu diesen Verbindungen gelangen kann.

V. 2) <u>Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Na-Thioglykolsäuremethylester zu ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldehyden, Überführung in die Nitrile und Ringschluß zu 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern</u>

Der erste Weg führt ausgehend von den ß-Chlor-vinylaldehyden mit dem Na-salz des Thioglykolsäuremethylesters zu den Thioätheraldehyden, ihren Oximen und Nitrilen und deren Ringschluß zu den 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern.





Die Voraussetzungen für die Durchführung der hier skizzierten Synthese sind:

Die erste Stufe der Umsetzung des ß-Chlor-vinylaldehyds mit dem Natriumsalz des Thioglykolsäuremethylesters zum Thioätheraldehyd wird am besten folgendermaßen durchgeführt. Man bildet zuerst mit einer äquivalenten Menge granulierten Natriums in absolutem Toluol bei ca. 80° das Natriumsalz des Thioglykolsäuremethylesters. Durch Zugabe eines geringen Überschusses an ß-Chlor-vinylaldehyd erhält man den Thioätheraldehyd in ca. 75%iger Ausbeute, meist als gelbe Flüssigkeit.

Wird eine größere Menge Natrium verwendet als zur Salzbildung des Thioglykolsäuremethylesters notwendig ist, oder ein Überschuß des Natriumsalzes des Thioglykolsäuremethylesters, so tritt sofort Ringschluß zum 4,5-substituierten Thiophencarbonsäure-2-methylester ein. Dies beweisen die ausbleibenden Aldehydreaktionen, wie am Beispiel der Umsetzung des α-Methyl-ß-chlor-crotonaldehyds (I) mit dem Na-Thioglykolsäuremethylester gezeigt wird. (Exper. Teil V. a), 1a))

Es wurden auf diese Weise der α-Methyl-ß-chlor-crotonaldehyd (I) mit 75%iger Ausbeute, der α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (X) mit 60%iger Ausbeute und das 2-Chlor-1-formyl-cyclohexen (XVI) mit 75%iger Ausbeute zu den entsprechenden Thioätheraldehyden umgesetzt.

Die zweite Stufe der Umsetzung der Thioätheraldehyde zu den Thioätheraldoximen ging glatt mit 84%iger bis 88%iger Ausbeute. Die Umsetzungen wurden mit Hydroxylamin-Hydrochlorid und Kaliumcarbonat in wäßrig/methanolischer Lösung durchgeführt wie bei der Umsetzung der ß-Chlor-vinylaldehyde zu den Aldoximen unter I. 2) geschildert wurde.

Ebenso verlief die dritte Stufe des Wasserentzuges aus den Thioätheraldoximen mit Acetanhydrid zu den entsprechenden Thioäthernitrilen glatt mit 77%iger bis 85%iger Ausbeute analog dem Wasserentzug aus den ß-Chlor-vinylaldoximen wie unter I. 3) beschrieben wurde.

Eine Übersicht über die dargestellten 3-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldehyde gibt die Tabelle VIII, über die daraus erhaltenen Aldoxime Tabelle IX und über die Nitrile Tabelle X.

Die vierte Stufe des Ringschlusses der Thioäthernitrile mit Natriummethylat zu den 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern gelang auch, mit einer Ausnahme, in guten Ausbeuten.

Das α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonsäurenitril (LII) wurde mit Natriummethylat in Äther in 85%iger Ausbeute zum 4,5-Dimethyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester umgesetzt, während mit nicht ganz methanolfreiem Natriummethylat (nicht im Hochvakuum getrocknet) Verseifung des nicht ringgeschlossenen Produktes eintrat. Das geht daraus hervor, daß das Umsetzungsprodukt sich glatt in Natronlauge löst, nicht diazotierbar ist und keine Fichtenspanreaktion gibt, wie alle anderen Amino-thiophencarbonsäureester. Die Schwefelanalyse stimmt mit dem für die Thioäthersäure (LIV) berechneten Wert überein.

Dagegen konnte das 2-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-1-cyano-cyclohexen-1 (LX) mit methanolischer Natriummethylatlösung glatt und ohne Verseifung mit 90%iger Ausbeute zum 3-Amino-4,5-cyclohexeno-thiophencarbonsäure-2-methylester umgesetzt werden.

Das α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-zimtsäurenitril (LVII) konnte weder mit Natriummethylat in Äther noch in Methanol zur Umsetzung gebracht werden. Es trat lediglich teilweise Verharzung ein, zum Teil wurde das Thioäthernitril zurückgewonnen.

In Tabelle XI sind die auf diese Weise erhaltenen 3-Amino-thiophencarbonsäureester wiedergegeben.

Tabelle VIII

Übersicht über die dargestellten ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldehyde

ß-Chlor-vinylaldehyd	ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldehyd	Sdp.	Ausbeute
1) α-Methyl-ß-chlor-crotonaldehyd (I) R = $-CH_3$ R′= $-CH_3$	α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonaldehyd (L)	97°-102° bei 0,15mm	75%
2) α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (X) R = $-C_6H_5$ R′= $-CH_3$	α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-zimtaldehyd (LV)	130°-132° bei 0,11mm	60%
3) 2-Chlor-1-formyl-cyclohexen-1 (XVI) R,R′= $-(CH_2)_4-$	2-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-1-formyl-cyclohexen-1 (LVIII)	128°-132° bei 0,22mm	75%

Tabelle IX

Übersicht über die dargestellten ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldoxime

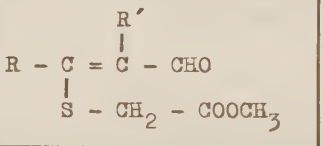
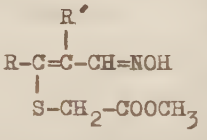
ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldehyd		Oxim	Sdp. bzw. Smp.	Aus-beute
				
1) $R = -CH_3$, $R' = -CH_3$	L	LI	Smp. 82° fbl. Ndln	84%
2) $R = -C_6H_5$, $R' = -CH_3$	LV	LVI	Smp. 106° fbl. lange Nadeln	89%
3) $R,R' = -(CH_2)_4-$	LVIII	LIX	161-162° bei 0,18mm	86%

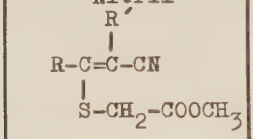
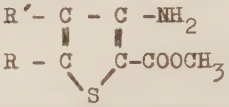
Tabelle X

Übersicht über die dargestellten ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylnitrile

Oxim $R-C(R')=C(S-CH_2-COOCH_3)-CH=NOH$	ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylnitril $R-C(R')=C(S-CH_2-COOCH_3)-CN$	Sdp. bzw. Smp.	Ausbeute
1) $R = -CH_3$, $R' = -CH_3$ LI	∝-Methyl-ß-(carbomethoxy-methyl-mercapto)-crotonsäurenitril (LII)	96-98° bei 0,15mm	80%
2) $R = -C_6H_5$, $R' = -CH_3$ LVI	∝-Methyl-ß-(carbomethoxy-methyl-mercapto)-zimtsäurenitril (LVII)	125-127° bei 0,07mm	80%
3) $R,R' = -(CH_2)_4-$ LIX	2-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-1-cyano-cyclohexen-1 (LX)	130-135° bei 0,38mm	83%

Tabelle XI

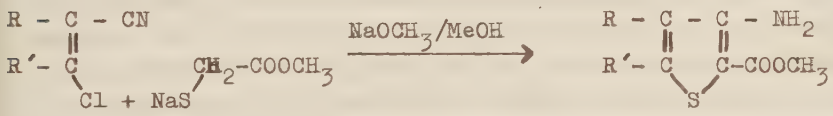
Übersicht über die durch Ringschluß aus den ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylnitrilen erhaltenen 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester

Nitril 	Aminothiophencarbonsäureester 	Sdp. bzw. Smp.	Ausbeute
1) $R = -CH_3$, $R' = -CH_3$ LII	4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-2-methylester (LIII)	87° bei 0,12mm Smp.154°	85%
		20): 154° fbl. Blättchen	
2) $R,R' = -(CH_2)_4-$ LX	4,5-Cyclohexeno-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXI)	Smp.78° fbl. lange Nadeln	90%
	Hydrochlorid:	Smp. 161-163°	

V. 3) Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Thioglykolsäuremethylester zu 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern

Der zweite Weg zur Darstellung von 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern erwies sich als der weitaus günstigere.

Es sollte versucht werden in einer Eintopfreaktion durch Ringschluß der (in Kapitel I. 3) beschriebenen) leicht zugänglichen ß-Chlor-vinylnitrile mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat direkt zu den 3-Amino-thiophencarbonsäureestern zu gelangen. Es konnte dann die umständliche und unangenehme Darstellung der Thioätheraldehyde wegfallen.



Es zeigte sich, daß die Umsetzung der ß-Chlor-vinylnitrile mit überschüssigem Thioglykolsäuremethylester und 3n methanolischer Natriummethylatlösung glatt und mit ausgezeichneter Ausbeute (durchschnittlich 90%) unter Michaeladdition, Chlorwasserstoffabspaltung und Dieckmann Ringschluß direkt zum 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester führt. Das α-Methyl-ß-chlor-zimtsäurenitril (XII) ging jedoch keinen Ringschluß ein. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit bei gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur führte nicht zum Erfolg. Es konnte jedoch mit Hydrazin, wie später unter VII. 2) beschrieben wird, aber auch erst nach mehrtägigem Kochen in absolutem Alkohol, zum entsprechenden 3-Amino-pyrazol umgesetzt werden.

Am Beispiel der Umsetzung des 2-Chlor-1-cyano-cyclohexen-1 (XVIII) mit Thioglykolsäuremethylester zeigte es sich, daß mit 1n Natriummethylatlösung eine Ausbeute von 50%, mit 2n Natriummethylatlösung 63% und mit 3n Natriummethylatlösung 88% erreicht wurde. Es wurde daher bei allen Umsetzungen 3n Natriummethylatlösung im Überschuß verwendet.

Die Umsetzungen wurden nach folgender allgemeiner Arbeitsvorschrift durchgeführt:

Man vermischt die, auf das Chlor-vinylnitril bezogen, zweifache molare Menge an Thioglykolsäuremethylester mit etwas

Methanol und läßt unter Rühren und Kühlung die dreifache molare Menge methanolischer 3n Natriummethylatlösung bei 10° bis 15° zutropfen. Es wird noch 20 min. bei 20° nachgerührt. Anschließend gibt man ein Mol des ß-Chlor-vinylnitrils, in wenig Methanol gelöst, langsam unter Rühren und Kühlung bei 20° bis 30° zu. Es tritt meist starke Wärmetönung sowie Braunfärbung der Lösung ein. Diese trübt sich nach kurzer Zeit und es fällt Kochsalz aus. Daraufhin erwärmt man noch ca. 2 Stunden auf 50° und läßt über Nacht stehen. Am anderen Tag hat sich der ausgefallene Niederschlag meist noch vermehrt. Es wird mit Eisessig neutralisiert, der größte Teil des Methanols abgedampft, etwas Wasser zugesetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert, oder falls er fest wird, direkt aus Methanol unter Zusatz weniger Tropfen Natronlauge umkristallisiert. Man kann den Amino-thiophencarbonsäureester auch mit Äther ausschütteln und mit Chlorwasserstoffgas das Hydrochlorid ausfällen. Oft treten hierbei aber Verharzungen auf. Die 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester lassen sich auch fast ohne Verharzung destillieren.

Wir stellten auf diesem Wege folgende vier 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester her.

4,5-Dimethyl- (LIII) in 90%iger Ausbeute (Büttner[20]: 26%)
4-Äthyl-5-methyl- (LXV)" 93% " "
4-Phenyl-5-methyl- (LXIX)96% " "
4,5-Cyclohexeno- (LXI)" 88% " "

Bis auf LXIX, das ein gelbes, zähes, stabiles Öl darstellt, sind es farblose oder hellrosa gefärbte haltbare Kristalle, die einem mit konz. Salzsäure befeuchteten Fichtenspan eine rotbraune oder orangerote Färbung verleihen.

Mit Acetanhydrid und einer Spur Natriumacetat geben sie in ätherischer Lösung stabile N-Acetylderivate.

Mit salzsaurer Nitritlösung sind sie diazotierbar und kuppeln mit ß-Naphtol zu roten Farbstoffen.

Wir verseiften die Ester durch ein- bis zweistündiges Kochen mit der vierfachen molaren Menge 4n Natronlauge zu den entsprechenden Säuren. Nach dem Abkühlen der Lösung wird

mit verd. Salzsäure auf p_H 1 bis 2 angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und auf Ton abgepreßt. Die Säuren können nur aus tiefsiedenden Lösungsmitteln umkristallisiert werden, da sie leicht decarboxylieren. Sie sind instabil und zersetzen sich zwischen 70° und 90°.

Eine Übersicht über die dargestellten 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester ist in Tabelle XII, über die daraus durch Verseifung erhaltenen 3-Amino-thiophencarbonsäuren in Tabelle XIII gegeben.

Beim Erwärmen in Eisessig gehen die 3-Amino-thiophencarbonsäuren leicht in die beständigen 3,3'-Dithienylamine über. Man erwärmt, bis die Gasentwicklung beendet ist und tropft, wenn sich das Dithienylamin nicht kristallin abscheidet, vorsichtig Wasser zu. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Die Dithienylamine reduzieren ammoniakalische Silbernitratlösung und lösen sich mit grüner Fluoreszenz in konzentrierter Schwefelsäure auf, nur LXXI ergibt rötliche Fluoreszenz.

Eine Übersicht über die aus den 3-Amino-thiophencarbonsäuren erhaltenen 3,3'-Dithienylamine sowie deren Farbreaktionen mit konzentrierter Schwefelsäure ist in Tabelle XIV gegeben.

VI. Versuch der Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Glykolsäureestern

Analog der Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester, die zu Thiophencarbonsäure-2-methylestern führt, sollte die Umsetzung mit Glykolsäuremethylester zu Furancarbonsäure-2-methylestern führen, möglicherweise über die Ätheraldehyde als Zwischenprodukte.

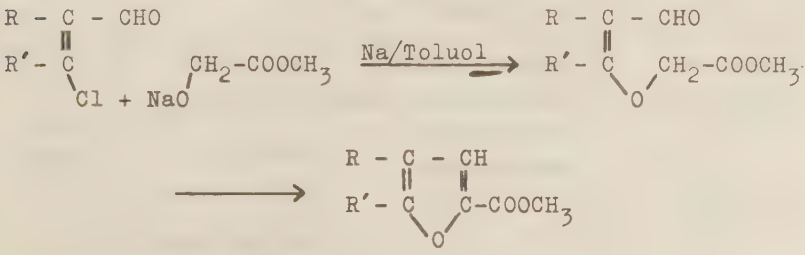


Tabelle XII

Übersicht über die durch Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Thioglykolsäuremethylester erhaltenen 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester

ß-Chlor-vinylnitril $R'-C(=C(R)Cl)-CN$	3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester $R'-C(=C(R)-S-)-C(=C-COOCH_3)-NH_2$	Sdp. bzw. Smp. a): Acetylverbindung	Ausbeute und Fichtenspanreaktion
1) $R = -CH_3$ $R' = -CH_3$ III	4,5-Dimethyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LIII)	87°/0,12mm Smp.154° fbl. Bl. a): LXII Smp.115° fbl. Ndln.	90% gelborange
2) $R = -CH_3$ $R' = -C_2H_5$ VI	4-Äthyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXV)	128°/0,07mm Smp.76° fbl. Tfln. a): LXVI Smp.132° fbl. Ndln.	93% gelbbraun
3) $R = -CH_3$ $R' = -C_6H_5$ IX	4-Phenyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXIX)	142-145° bei 0,08mm	96% rotbraun
4) $R,R' = -(CH_2)_4$ XVIII	4,5-Cyclohexeno-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXI)	132-134° bei 0,07mm Smp.78° fbl. lange Nadeln a): LXXII Smp.156° fbl. Nadeln	88% gelbbraun

Tabelle XIII

Übersicht über die durch Verseifung erhaltenen 3-Amino-thiophencarbonsäuren-(2)

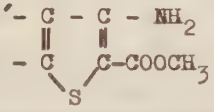
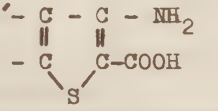
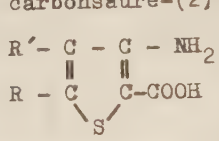
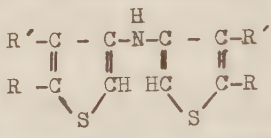
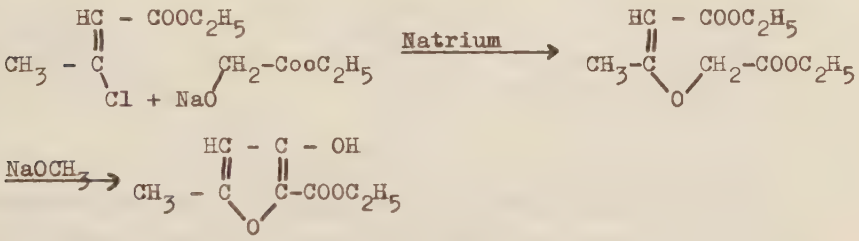
3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylester	3-Amino-thiophencarbonsäure-(2)	Zersetzungspunkt	Ausbeute
			
1) R = $-CH_3$ R′= $-CH_3$ LIII	4,5-Dimethyl-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXIII)	86°	90%
2) R = $-CH_3$ R′= $-C_2H_5$ LXV	4-Äthyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXVII)	86°	92%
3) R = $-CH_3$ R′= $-C_6H_5$ LXIX	4-Phenyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXX)	71°	96%
4) R,R′= $-(CH_2)_4-$ LXI	4,5-Cyclohexeno-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXXIII)	72°	92%

Tabelle XIV

Übersicht über die erhaltenen 3,3'-Dithienylamine

3-Amino-thiophen-carbonsäure-(2) 	3,3'-Dithienylamin 	Smp.	Ausbeute	Fluoreszenz in H_2SO_4
1) R = $-CH_3$, R' = $-CH_3$ LXIII	4,4'-5,5'-Tetramethyl-3,3'-dithienylamin (LXIV)	78° fbl. Ndln.	67%	grün
2) R = $-CH_3$, R' = $-C_2H_5$ LXVII	4,4'-Diäthyl-5,5'-dimethyl-3,3'-dithienylamin (LXVIII)	71° bräunliche Bl.	75%	gelbgrün
3) R = $-CH_3$, R' = $-C_6H_5$ LXX	4,4'-Diphenyl-5,5'-dimethyl-3,3'-dithienylamin (LXXI)	118,5° feine fbl. Ndln.	83%	rosa
4) R,R' = $-(CH_2)_4-$ LXXIII	4,5-4',5'-Dicyclohexeno-thiophen-3,3'-dithienylamin (LXXIV)	112° gelbe feine kurze Ndln.	50%	grün

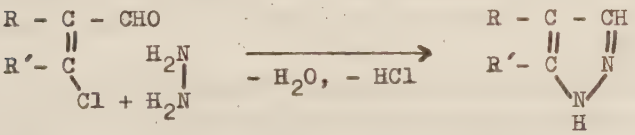
H. Pfeiffer gibt in seiner Diplomarbeit[21)] an, daß er z.B. den ß-Chlor-crotonsäureäthylester mit dem Natriumsalz des Glykolsäureäthylesters zu dem entsprechenden Äther umsetzte. Mit Natriummethylat erhielt er dann den 3-Hydroxy-furancarbonsäure-2-äthylester.



Wir versuchten nun analog das Natriumsalz des Glykolsäurebutyl- (methyl- oder äthyl-) esters, das mit granuliertem Natrium in absolutem Toluol erhalten wurde, mit α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (X) umzusetzen, jedoch ohne Erfolg. Es trat lediglich Verharzung ein und ein Teil des Ausgangsmaterials wurde zurückgewonnen. Die Umsetzung mit Natriummethylat in Methanol führte zum gleichen Mißerfolg. Auch der α-Methyl-ß-chlor-crotonaldehyd (I) konnte nicht umgesetzt werden. Es trat auch Verharzung ein.

VII. 1) Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Hydrazin und Phenylhydrazin

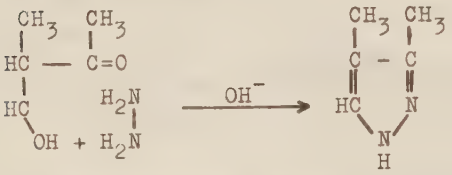
Die Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Hydrazin und Phenylhydrazin sollte unter Wasser- und Salzsäureabspaltung unter Ringschluß zu Pyrazolen führen.



Die Gruppe der Pyrazole gehört mit zu der am intensivsten bearbeiteten Verbindungsklasse. Es sind eine Unmenge verschiedener Synthesen beschrieben worden, auf die es sich hier erübrigt einzugehen. Oft handelt es sich um Verbindungen mit bifunktionellen sauerstoffhaltigen Gruppen, die mit Hydrazin oder Phenylhydrazin und sauren oder alkalischen Kondensations-

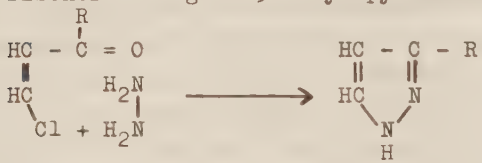
mitteln unter Wasseraustritt und Ringschluß kondensiert werden.

Beispielsweise setzten K. von Auwers und W. Kohlhaas[22] das Hydroxymethylen-methyl-äthylketon mit Hydrazinsulfat und Lauge in wäßrig/alkoholischer Lösung zum 3,4-Dimethyl-pyrazol um.



Von denselben Verfassern wurde auch aus Hydroxymethylen-methyl-äthylketon und Phenylhydrazin in saurer Lösung das 1-Phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol erhalten.

A. N. Nesmeyanov, N. K. Kochetkov und M. I. Rybinskaya[23] setzten Alkyl-2-chlor-vinylketone mit Hydrazinhydrat in ätherischer Lösung zu 3-Alkyl-pyrazolen um.

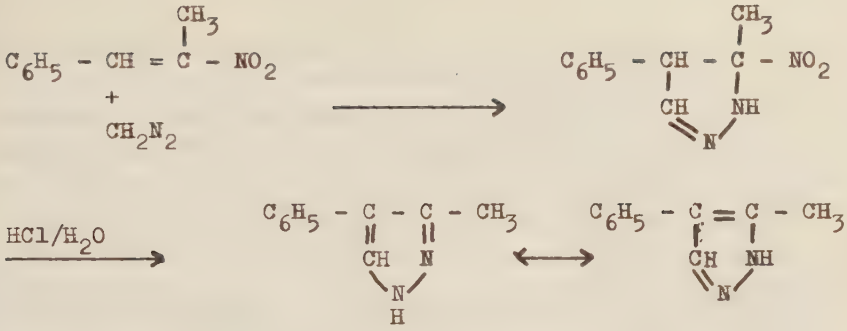


Wir studierten die Umsetzungen von einigen ß-Chlor-vinyl-aldehyden mit Hydrazin und Phenylhydrazin in methanolischer Natriummethylatlösung.

α-Äthyl-ß-chlor-crotonaldehyd (IV) ergab mit Hydrazin in methanolischer Natriummethylatlösung das 4-Äthyl-5-methyl-pyrazol (LXXV).

α-Phenyl-ß-chlor-crotonaldehyd (VII) ergab mit Hydrazin in methanolischer Natriummethylatlösung das 4-Phenyl-5-methyl-pyrazol (LXXVI).

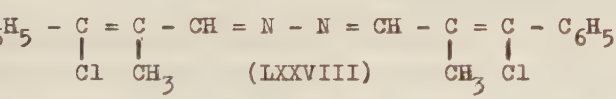
W. E. Parham und I. L. Bleasdale[24] erhielten aus 1-Phenyl-2-nitropropen-1 und Diazomethan das 3-Nitro-3-methyl-4-phenyl-pyrazolin, das mit Salzsäure oder Natronlauge in das 3-Methyl-4-phenyl-pyrazol vom Smp. 141° umgesetzt wurde.



Da das Proton der Iminogruppe im Pyrazol, unter gleichzeitiger Verschiebung der Doppelbindung, vom einen Stickstoffatom zum anderen wandern kann, gibt es keine stellungsisomeren 3- und 5-Derivate des Pyrazols, da diese identisch sind+). Das von den obigen Autoren erhaltene 3-Methyl-4-phenyl-pyrazol muß also mit dem von uns erhaltenen 4-Phenyl-5- methyl-pyrazol (LXXVI) identisch sein.

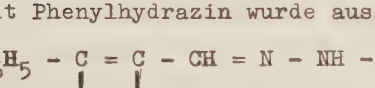
VII gab mit Phenylhydrazin das 1,4-Diphenyl-5-methyl-pyrazol. (LXXVII). Diese Verbindung wurde auch von H. O. House und D. I. Reif[25] auf einem anderen Wege synthetisiert.

α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (X) ergab mit Hydrazin das Azin.



(LXXVIII)

Mit Phenylhydrazin wurde aus X das Phenylhydrazon erhalten.



(LXXIX)

Das Chlor im α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd sitzt also so fest, das die Azin- und Phenylhydrazon-bildung vor dem Ringschluß zum Pyrazol unter Chlor-abspaltung den Vorzug hat.

+) vgl. hierzu: H. Henecka, Chemie der ß-Dicarbonylverbindungen, Berlin, 1950, S. 332.

Die Umsetzungen wurden nach folgender allgemeiner Arbeitsvorschrift durchgeführt.

Der umzusetzende ß-Chlor-vinylaldehyd wird zu einer Mischung von der zwei- bis dreifachen molaren Menge Hydrazin oder Phenylhydrazin mit der gleichen Menge 3n methanolischer Natriummethylatlösung unter Kühlung bei ca. 20° getropft. Die Reaktion ist exotherm und die Lösung färbt sich rotbraun. Es fällt ein Niederschlag aus, der sich meist beim mehrstündigen Nachrühren bei 50° bis 60° verstärkt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehen gelassen, der größte Teil des Methanols abgedampft, Wasser zugesetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Wird dieser fest, so kann er auch direkt umkristallisiert werden.

Die von uns erhaltenen Pyrazole sind bis auf eine Ausnahme (LXXV) feste kristalline Stoffe. Sie lösen sich in Säuren, können acetyliert und benzoyliert oder mit Pikrinsäure umgesetzt werden.

In Tabelle XV sind die Umsetzungsprodukte der ß-Chlorvinylaldehyde mit Hydrazin und Phenylhydrazin aufgeführt.

VII. 2) <u>Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Hydrazin zu 3-Amino-pyrazolen</u>

Es sind ebenfalls eine große Zahl von verschiedenen Synthesen für Amino-pyrazole bekannt. Viele gehen von Nitrilen aus, die eine zweite meist sauerstoffhaltige funktionelle Gruppe in ß-Stellung tragen.

Beispielsweise erhielten C. Moreu und I. Lazennec[26] aus Phenyl-propiolsäurenitril und Hydrazinhydrat in absolutem Alkohol das 3(5)-Phenyl-5(3)-amino-pyrazol.

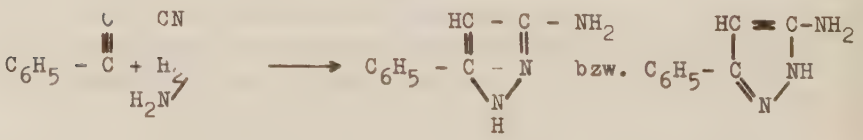
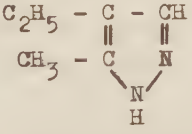
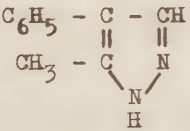
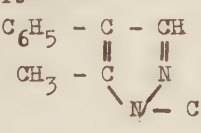


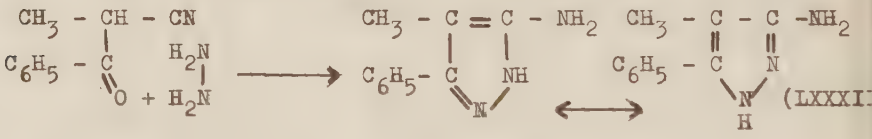
Tabelle XV

Übersicht über die Umsetzungsprodukte von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Hydrazin und Phenylhydrazin

ß-Chlor-vinylaldehyd $R-C(Cl)=C(R')-CHO$	Umsetzungsprodukte a) mit Hydrazin b) mit Phenylhydrazin	Sdp. bzw. Smp.	Ausbeute
1) $R = -CH_3$, $R' = -C_2H_5$, IV	4-Äthyl-5-methyl-pyrazol a)  (LXXV)	68-70° bei 0,13mm	84%
2) $R = -CH_3$, $R' = -C_6H_5$, VII	a) 4-Phenyl-5-methyl-pyrazol  (LXXVI)	140-146° bei 0,4mm Smp. 139° fbl. Ndln.	83%
		24): Smp. 141°	
	b) 5-Methyl-1,4-diphenyl-pyrazol  (LXXVII)	170°/0,6mm Smp. 160° fbl.Tfln.	85%
		25): Smp.159,5° -160,5°	
3) $R = -C_6H_5$, $R' = -CH_3$, X	a) Azin des α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyds $(C_6H_5-C(Cl)=C(CH_3)-CH)_2N_2$ (LXXVIII)	Smp. 200° gelbe feine Ndln.	98%
	b) Phenylhydrazon des α-Methyl-ß-chlor zimtaldehyds (LXXIX) $C_6H_5-C(Cl)=C(CH_3)-CH=N-NH-C_6H_5$	Smp. 123° fbl. Glimmer-blättchen	97%

F. Hoffmann La-Roche & Co. [27] erhielten aus Cyanpropiophenon und Hydrazinhydrat in essigsaurer alkoholischer Lösung das auch von uns hergestellte 4-Phenyl-5-methyl-3-amino-pyrazol (LXXX).

Analog erhielten S. Checchi, P. Papini und M. Ridi[28] durch Umsetzung von α-Methyl-cyanacetophenon mit Hydrazinsulfat in ammoniakalisch-wässriger Lösung das 3-Phenyl-4-methyl-5-amino-pyrazol, das aus denselben Gründen wie beim 4-Phenyl-5-methyl-pyrazol (S. 39) besprochen, mit dem von uns erhaltenen 4-Methyl-5-phenyl-3-amino-pyrazol identisch sein muß.



P. Schmidt und J. Druey[29] setzten Äthoxymethylencyanessigester mit Hydrazinhydrat in Alkohol zum 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazol um.

Die von uns hergestellten ß-Chlor-vinylnitrile sollten sich analog mit Hydrazin zu 3-Amino-pyrazolen umsetzen.

Wir setzten das α-Phenyl-ß-chlor-crotonsäurenitril (IX) mit Hydrazinhydrat und methanolischer Natriummethylatlösung nach der oben für die Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Hydrazin angegebenen Vorschrift um, und erhielten das in

der Literatur [27] bekannte 4-Phenyl-5-methyl-3-amino-pyrazol (LXXX).

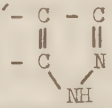
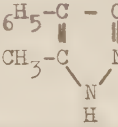
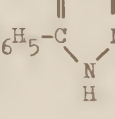
Außerdem setzten wir das α-Methyl-ß-chlor-zimtsäurenitril (XII) mit Hydrazin um. Es erwies sich als äußerst reaktionsträge, wie aus der Umsetzung mit Thioglykolsäuremethylester bekannt war. Durch mehrtägiges Erhitzen am Rückfluß mit einem Überschuß an 100%igem Hydrazinhydrat in absolutem Äthanol konnte es jedoch quantitativ zum 4-Methyl-5-phenyl-3-amino-pyrazol (LXXXII) umgesetzt werden, dessen Hydrat ebenfalls in der Literatur [28] beschrieben wird.

Die beiden von uns erhaltenen 4,5-substituierten 3-Amino-pyrazole sind kristalline Stoffe, die sich in Säuren lösen. Sie sind diazotierbar und kuppeln mit ß-Naphtol zu einem roten Farbstoff. Sie können acetyliert und benzoyliert werden.

In Tabelle XVI sind die von uns dargestellten 4,5-substituierten 3-Amino-pyrazole aufgeführt.

Tabelle XVI

Übersicht über die durch Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Hydrazin erhaltenen 4,5-substituierten 3-Aminopyrazole

ß-Chlor vinylnitril	3-Amino-pyrazol	Sdp. bzw. Smp.	Ausbeute
			
1) R = $-CH_3$ R′= $-C_6H_5$ IX	4-Phenyl-5-methyl-3-amino-pyrazol  (LXXX)	Smp. 138-139° fbl.Krist.	96%
		27): Smp. 140-142°	
	Dibenzoylderivat (LXXXI)	Smp. 160-161°	
2) R = $-C_6H_5$ R′= $-CH_3$ XII	4-Methyl-5-phenyl-3-amino-pyrazol  (LXXXII)	160°/0,2mm Smp. 30°-33° fbl. Glimmerbl.	90%
		28): Smp. des Hydrats. 58-59°	

Experimenteller Teil [+)]

I. a) Darstellung von ß-Chlor-vinylaldehyden

b) Ihre Umsetzung zu ß-Chlor-vinylaldoximen

c) Deren Umsetzung zu ß-Chlor-vinylnitrilen

1a) α-Methyl-ß-chlor-crotonaldehyd (I)

36g (0,5 Mol) Methyl-äthylketon werden mit 44g (0,6 Mol) Dimethylformamid vermischt. Unter Kühlung und Rühren tropft man unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von 10° bis 15° 115g (0,75 Mol) Phosphoroxychlorid zu. Die Reaktion ist stark exotherm. Es tritt Gelbfärbung der Lösung ein. Anschließend wird zwei Stunden bei 60° bis 70° nachgerührt. Die Lösung färbt sich dabei dunkler braun. Sie wird abgekühlt und unter Eiszugabe, Rühren und Kühlung zersetzt. Es wird nochmals auf ca. 40° erwärmt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei spontan noch weiter. Die Lösung wird daher durch zeitweilige Kühlung unter Rühren ca. 30 min. auf 40° bis 50° gehalten, bis die exotherme Reaktion abgeklungen ist. Die Säure wird mit ca. 200g wasserfreien Natriumacetat abgestumpft. Der Chlor-aldehyd wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, mit Bikarbonatlösung neutral gewaschen und anschließend mit etwas Wasser nachgewaschen. Die Methylenchloridlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

Als Vorlauf destillieren bis 42° bei 12mm 3g Dimethylformamid ab. Der Aldehyd siedet zwischen 43° und 45° bei 12mm. Er wird in einer Ausbeute von 35g (59% d.Th.) erhalten. (Lit.[7)]: 67%, [8)]: 44,5%) Es bleiben 7g Harz als Rückstand.

+) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert und auf dem Bock-Monoscop V bestimmt worden.
Die Schwefelanalysen wurden nach Grote-Krekeler[30)] durchgeführt.
Bei den mit [+)] bezeichneten C,H-analysen der Verbindungen XII, XXVI, XXXII, XLI fehlen die Zwischenwerte, da sie bei den Farbenfabriken Bayer in Leverkusen durchgeführt wurden.

Der Aldehyd ist eine farblose Flüssigkeit von stechendem Geruch. Er färbt sich nach einiger Zeit gelb, dann braun und ist nach einigen Tagen zu einer schwarzen Schmiere verharzt, die nach Salzsäure riecht.

4,859mg Subst.		8,945mg CO_2		2,608mg H_2O
C_5H_7ClO	Ber.	C 50,65%	H 5,95%	
(118,56)	Gef.	50,24	6,00	

1b) Oxim des α-Methyl-ß-chlor-crotonaldehyds (II)

24g (0,2 Mol) I werden mit 100 ml Methanol vermischt und unter Rühren zu einer Lösung von 18g (0,25 Mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 18g (0,13 Mol) Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser gegeben. Dabei tritt Erwärmung auf ca. 40° ein und es fällt ein farbloser Niederschlag aus. Es wird noch 2 Stunden bei 50° bis 60° auf dem Wasserbad erwärmt, wodurch die Umsetzung vervollständigt wird. Nach dem Abkühlen wird das Oxim unter Zusatz von Wasser ganz ausgefällt, abgesaugt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Farblose Blättchen vom Smp. 119° bis 120°, die sich nach einigen Tagen unter HCl-abspaltung zersetzten.

Ausbeute 20g (78% d.Th.)

1c) α-Methyl-ß-chlor-crotonsäurenitril (III)

13,3g (0,1 Mol) II werden mit 20g Acetanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dabei färbt sich die Lösung dunkel. Anschließend wird das Acetanhydrid mit Wasser zersetzt, die Lösung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und dieses mit Sodalösung neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand fraktioniert.

Das Nitril siedet zwischen 136° und 140°. Es wird in einer Ausbeute von 9,3g (81% d.Th.) erhalten. Rückstand 1g Harz.

Farblose Flüssigkeit von aromatischem etwas stechendem Geruch, die sich nach mehreren Monaten noch nicht zersetzt hatte,

2a) α-Äthyl-ß-chlor-crotonaldehyd (IV)

21,5g (0,25 Mol) Methyl-propylketon werden mit 22g (0,3 Mol) Dimethylformamid vermischt und bei 10° 58g (0,375 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Es tritt Gelbbraunfärbung der Lösung ein. Anschließend wird ca. 3 Stunden bei 60 bis 70° nachgerührt und wie oben aufgearbeitet,

Die Fraktionierung ergibt 1g Vorlauf. Der Aldehyd siedet von 50° bis 54° bei 12mm. Er wird in einer Ausbeute von 22g (67% d.Th.) erhalten. (Lit. [7]: 77%) Rückstand 10,5g Harz.

Farblose Flüssigkeit von stechendem Geruch. Sie färbt sich langsam braun und ist nach einigen Tagen zu einer schwarzen Schmiere verharzt, die nach Salzsäure riecht.

2b) Oxim des α-Äthyl-ß-chlor-crotonaldehyds (V)

53g (0,4 Mol) IV werden mit 200 ml Methanol vermischt und unter Rühren zu einer Lösung von 35g Hydroxylamin-Hydrochlorid (0,5 Mol) und 35g Kaliumcarbonat (0,25 Mol) in 100 ml Wasser gegeben. Die Mischung wird 2 Stunden auf dem Wasserbad auf 50° bis 60° erhitzt und dann Wasser zugesetzt. Es setzt sich ein farbloses Öl ab, das mit Methylenchlorid ausgeschüttelt wird. Die Methylenchloridlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

Das Aldoxim siedet konstant bei 56° und 0,2mm. Es wird als farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 44g (75% d.Th.) erhalten. Rückstand 1g.

In der Vorlage erstarrt das Oxim und wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert in farblosen Tafeln vom Smp. 48° bis 50° erhalten. Sie besitzen einen unangenehmen aminartigen „Fischgeruch". Nach einiger Zeit tritt Zersetzung unter HCl-abspaltung ein.

2c) α-Äthyl-ß-chlor-crotonsäurenitril (VI)

29,5g (0,2 Mol) V werden mit 40g Acetanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Wasser zersetzt und wie oben aufgearbeitet.

Die Fraktionierung ergibt 21,5g (83% d.Th.) farblose Flüssigkeit vom Sdp. 56° bis 62° bei 16mm. Rückstand 2,5g.
Nach einigen Tagen färbt sie sich gelb, ohne daß Zersetzung eintritt.

3a) α-Phenyl-ß-chlor-crotonaldehyd (VII)

33,6g (0,25 Mol) Phenylaceton werden mit 22g (0,3 Mol) Dimethylformamid vermischt und bei 10° 58g (0,375 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Die braune Lösung wird 2 Stunden bei 60° bis 70° nachgerührt. Aufarbeitung wie oben.

Die Fraktionierung ergibt 4g Vorlauf (Dimethylformamid). Der Aldehyd siedet zwischen 121° und 124° bei 12mm. Er wird in einer Ausbeute von 31g (68,8% d.Th.) erhalten.
Rückstand 12g.

Hellgelbe Flüssigkeit von stark stechendem Geruch. Nach einigen Tagen tritt Braunfärbung und langsame Verharzung unter HCl-abgabe ein.

3b) Oxim des α-Phenyl-ß-chlor-crotonaldehyds (VIII)

45g (0,25 Mol) VII werden mit 140 ml Methanol vermischt und unter Rühren zu einer Lösung von 25g (0,35 Mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 25g (0,18 Mol) Kaliumcarbonat in 70 ml Wasser gegeben. Es wird noch 2 Stunden bei 50° bis 60° auf dem Wasserbad erhitzt, Wasser zugesetzt, das ausgefallene Oxim abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Ausbeute 42g (86% d.Th.)

Aus Methanol/Wasser umkristallisiert erhält man farblose Kristalle vom Smp. 112°, die sich nach einigen Tagen zersetzen.

3c) α-Phenyl-ß-chlor-crotonsäurenitril (IX)

39g (0,2 Mol) VIII werden mit 50g Acetanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Wasser zersetzt und wie oben aufgearbeitet.

Das Nitril siedet zwischen 88° und 90° bei 0,2mm. Es wird in einer Ausbeute von 32g (91% d.Th.) erhalten.
Rückstand 2g.

Hellgelbe, nicht zersetzliche Flüssigkeit von angenehmen aromatischen an Melisse erinnernden Geruch.

4a) α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (X)

33,6g (0,25 Mol) Propiophenon werden mit 22g (0,3 Mol) Dimethylformamid vermischt und bei 10° 58g (0,357 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Anschließend wird 2 Stunden bei 80° nachgerührt. Aufarbeitung wie oben.

Die Fraktionierung ergibt 3g Vorlauf. Der Aldehyd siedet zwischen 129° und 130° bei 14mm. Er wird in einer Ausbeute von 43g (95,3% d.Th.) erhalten. (Lit. [7]: 91%, [8]: 98%) Rückstand 1g.

Hellgelbe Flüssigkeit von leicht aromatischem und etwas stechenden Rettichgeruch. Der Aldehyd ist unbegrenzt haltbar.

4b) Oxim des α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyds (XI)

54g (0,3 Mol) X werden mit 200 ml Methanol vermischt und unter Rühren zu einer Lösung von 35g (0,5 Mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 35g (0,25 Mol) Kaliumcarbonat in 100ml Wasser gegeben. Nach 2-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wird das Oxim mit Wasser ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wird in einer Ausbeute von 55g (94% d.Th.) erhalten.

Aus Methanol/Wasser umkristallisiert erhält man farblose beständige Nadeln vom Smp. 122°.

4c) α-Methyl-ß-chlor-zimtsäurenitril (XII)

49g (0,25 Mol) XI werden mit 60g Acetanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend wie oben aufgearbeitet.

Die Fraktionierung ergibt 42g (95% d.Th.) vom Sdp. 82° bei 0,17mm. Rückstand 1g.

Hellgelbe nicht zersetzliche Flüssigkeit von leicht aromatischem säuerlichem „Fruchtäthergeruch".

129,0 mg Subst. 14,3 ml n/20 $AgNO_3$

$C_{10}H_8ClN^{+)}$	C	Ber. 67,61%	H	4,53%	Cl 19,98%
(177,632)		Gef. 68,02		4,81	19,68

5a) α-Methyl-ß-chlor-(p-methoxy)-zimtaldehyd (XIII)

18g (0,11 Mol) p-Methoxy-propiophenon werden in 13g (0,18 Mol) Dimethylformamid gelöst. Bei 10° bis 15° werden 35g (0,22 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Das Reaktionsprodukt färbt sich gelb und es fällt ein fester Niederschlag aus, der beim 2-stündigen Nachrühren bei 60° bis 70° wieder flüssig wird. Aufarbeitung wie oben.

Die Fraktionierung ergibt 2,5g Vorlauf. Der Aldehyd siedet zwischen 136° und 138° bei 2mm. Er wird in einer Ausbeute von 21,8g (94,8% d.Th.) erhalten. Rückstand 2g.

Gelbe lange Nadeln vom Smp. 45°. Sie besitzen einen nicht unangenehmen leicht stechenden, aromatischen Geruch. Nach mehrwöchigem Stehen war noch keine Zersetzung eingetreten.

6a) 2-Chlor-1-formyl-cyclopenten-1 (XIV)

21g (0,25 Mol) Cyclopentanon werden mit 22g (0,3 Mol) Dimethylformamid vermischt und bei 10° 58g (0,375 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Anschließend wird 2 Stunden bei 70° nachgerührt. Aufarbeitung wie oben.

Die Fraktionierung ergibt 4g Vorlauf. Der Aldehyd siedet zwischen 53° und 55° bei 12mm. Er wird in einer Ausbeute von 31g (94% d.Th.) erhalten (Lit. [7]: 46%, [10]: 82%) Rückstand 1,5g.

Farblose Flüssigkeit von stechendem Geruch. Nach einigen Tagen ist Verharzung eingetreten.

6b) Oxim des 2-Chlor-1-formyl-cyclopenten-1 (XV)

30g (0,23 Mol) XIV werden mit 140 ml Methanol vermischt und zu einer Lösung von 21g (0,3 Mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 21g (0,15 Mol) Kaliumcarbonat in 70 ml Wasser gegeben. Nach 2-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wird mit Wasser ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 25g (75% d.Th.).

Aus Methanol/Wasser umkristallisiert erhält man farblose Nadeln vom Smp. 114°, die sich nach einiger Zeit zersetzen.

6c) Versuch der Darstellung von 2-Chlor-1-cyano-cyclopenten-1

20g XV werden mit 30g Acetanhydrid vermischt und vorsichtig auf 100° erwärmt. Es tritt Dunkelfärbung der Lösung ein. Plötzlich erwärmt sich die Mischung spontan und wird unter starker HCl-entwicklung und Verkokung aus dem Kolben geschleudert.

7a) 2-Chlor-1-formyl-cyclohexen-1 (XVI)

24,5g (0,25 Mol) Cyclohexanon werden mit 22g (0,3 Mol) Dimethylformamid vermischt und bei 10° 58g (0,375 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Anschließend wird 2 Stunden bei 70° nachgerührt. Aufarbeitung wie oben.

Die Fraktionierung ergibt 3g Vorlauf. Der Aldehyd siedet zwischen 49° und 52° bei 2mm. Er wird in einer Ausbeute von 32g (88,6% d.Th.) erhalten. (Lit. [7]: 54%, [10]: 82,5%)

Farblose Flüssigkeit von leicht stechendem Geruch, der an Mirbanöl erinnert. Nach mehreren Tagen tritt langsam Verharzung ein.

7b) Oxim des 2-Chlor-1-formyl-cyclohexen-1 (XVII)

43,5g (0,3 Mol) XVI werden mit 150 ml Methanol vermischt und zu einer Lösung von 28g (0,4 Mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 28g (0,2 Mol) Kaliumcarbonat in 75 ml Wasser gegeben. Es wird 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, mit Wasser ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 40g (83% d.Th.).

Aus Methanol/Wasser erhält man farblose zersetzliche Blättchen vom Smp. 102°.

7c) 2-Chlor-1-cyano-cyclohexen-1 (XVIII)

32g (0,2 Mol) XVII werden mit 40g Acetannydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und wie oben aufgearbeitet.

Die Fraktionierung ergibt 23g (83% d.Th.) farblose Flüssigkeit, die bei 67° und 0,3mm siedet und nach einiger Zeit in der Vorlage auskristallisiert.

Aus Methanol/Wasser umkristallisiert erhält man farblose Blättchen, vom Smp. 43° bis 44°, die sich nach einiger Zeit unter HCl-abspaltung zersetzten.

8a) 2-Chlor-1-formyl-acenaphtylen (XIX)

16,8g (0,1 Mol) Acenaphtenon werden in einem großen Überschuß, 60g (0,82 Mol), Dimethylformamid gelöst und bei 10° 76g (0,5 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Dabei fällt das Reaktionsprodukt fest aus. Es löst sich z.T. beim 2-stündigen Nachrühren bei 80° wieder auf. Es wird wie oben aufgearbeitet. Nach dem Abdampfen des Methylenchlorids bleibt ein braunes Pulver zurück, das aus Toluol nach mehrmaligem Umkristallisieren in braunen Nadeln erhalten wird. Sie schmelzen unter Braunfärbung und Zersetzung bei 150° bis 160°.
Ausbeute 20,6g (96% d.Th.).

II. Darstellung von α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden

1) α-Carbomethoxy-ß-chlor-crotonaldehyd (XX)

29g (0,25 Mol) Acetessigsäuremethylester werden mit 22g (0,3 Mol) Dimethylformamid gemischt und unter Rühren und Kühlung bei 10° bis 15° 46g (0,3 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Es wird 3 Stunden bei 60° bis 65° nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird unter Kühlung mit Eis zersetzt und anschließend 30 min. auf 50° bis 60° erwärmt. Die Säure wird mit Natriumacetat abgestumpft, der Aldehyd mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, mit Sodalösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 15g nicht umgesetzten Acetessigester erhält man 13g (33% d.Th.) vom Sdp. 80° bei 20mm. Rückstand 9g Harz.

Der Aldehyd ist eine farblose stechend riechende Flüssigkeit, die sich nach einiger Zeit gelb färbt und nach einem Tag zu einer schwarzen Schmiere, die stechend nach Salzsäure riecht, verharzt ist.

2) α-Carbäthoxy-ß-chlor-zimtaldehyd (XXI)

42g (0,22 Mol) Benzoylessigsäureäthylester werden mit 22g (0,3 Mol) Dimethylformamid vermischt und unter Kühlung und Rühren 46g (0,3 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Anschliessend wird 3 Stunden bei 65° bis 70° nachgerührt und wie oben aufgearbeitet.

Der Aldehyd siedet bei 119° und 0,2mm. Er wird in einer Ausbeute von 46g (87% d.Th.) erhalten. 2g Rückstand.

Gelbe Flüssigkeit von stechendem Geruch, die sich nach mehreren Tagen unter HCl-entwicklung zersetzt.

III. a) Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester zu 4,5-substituierten Thiophencarbonsäure-2-methylestern

b) Ihre Verseifung zu den entsprechenden Thiophencarbonsäuren-(2)

c) Deren Decarboxylierung zu 2,3-substituierten Thiophenhomologen

1a) 4,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XXII)

31,8g (0,3 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 250 ml Methanol versetzt und unter Kühlung und Rühren 320 ml (0,32 Mol) 1n Natriummethylatlösung bei 10° bis 15° zugetropft. Der unangenehme Geruch des Esters verschwindet und die Lösung reagiert schwach alkalisch. Nun werden unter Rühren und Kühlung 23,6g (0,2 Mol) I in 50 ml Methanol bei 10° bis 15° zugetropft. Die Reaktion ist stark exotherm. Nachdem ungefähr die Hälfte des ß-Chlor-vinylaldehyds zugetropft ist, trübt sich die Lösung und es scheidet sich Kochsalz aus. Am Ende der Reaktion ist die vorher fast farblose Lösung hellgelb gefärbt. Der stechende Geruch des Aldehyds ist bald verschwunden und der angenehmere des Thiophencarbonsäureesters ist wahrnehmbar. Anschließend wird 2 Stunden bei 40° nachgerührt. Über Nacht hat sich die Lösung hellbraun gefärbt und wird dann aufgearbeitet.

Das überschüssige Methylat wird mit Eisessig neutralisiert und 400 ml Methanol abdestilliert. Anschließend wird mit Wasser und Salzsäure versetzt. Es scheidet sich ein schweres braunes Öl unter der wässrigen Schicht ab, das in Methylenchlorid aufgenommen wird. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Nachdem der nicht umgesetzte Thioglykolsäuremethylester als Vorlauf abgenommen ist, siedet die Hauptfraktion bei 85° bis 100° und 2mm. Rückstand 10g.

Nach wiederholter Destillation siedet der Ester bei 85° bis 87° bei 2mm. Er wird als hellgelbe, ätherisch riechende Flüssigkeit erhalten, die in der Vorlage zu Kristallen vom Smp. 32° erstarrt. Es werden 30g Ester (88% d.Th.) erhalten.

1b) 4,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-(2) (XXIII)

21g (0,12 Mol) XXII werden mit 120 ml 2n wäßriger Natronlauge versetzt und ca. 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Aus der Emulsion des gelblichen Öles mit der wässrigen Lauge hat sich in dieser Zeit eine klare gelbe Lösung gebildet. Nach dem Abkühlen wird sie mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei die Thiophencarbonsäure in farblosen voluminösen Flocken ausfällt. Sie wird abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert in farblosen langen Nadeln vom Smp. 210° erhalten.

Ausbeute 17g (95% d.Th.).

Die Säure ist leicht löslich in Methanol, Diäthyläther, Aceton und Dioxan, löslich in Tetrachlorkohlenstoff und mäßig löslich in heißem Wasser.

3,941 mg Subst. 7,811 mg CO_2 1,799 mg H_2O
91,5 mg " 23,22ml n/20 NaOH

$C_7H_8O_2S$	Ber.	C	53,83	H	5,15	S	20,51
(156,19)	Gef.		54,09		5,10		20,30

1c) 2,3-Dimethyl-thiophen (XXIV)

10g (0,64 Mol) XXIII werden mit 10g Kupferpulver (Naturkupfer C) gut verrieben und in einem 25 ml Destillationskolben mit kurzem Kühlrohr über freier Flamme fächelnd erhitzt. Zuerst erwärmt man nur schwach, um ein Wegsublimieren von nicht umgesetzter Säure zu verhindern. Erst nach ca. 15 min. wird etwas stärker erhitzt um die letzten Anteile des Thiophens überzutreiben. Durch Schütteln mit verdünnter wäßriger Natronlauge wird etwa mit übergegangene Säure entfernt. Man nimmt in Äther auf, destilliert den Äther ab und fraktioniert den Rückstand. Nach wiederholter Destillation siedet das Thiophen bei 140° (Lit. [14a]: 141°) als fast farblose Flüssigkeit von aromatischem Geruch. Nach einigen Tagen färbt sie sich braun.

Ausbeute 5g (71% d.Th.)

29,5 mg Subst. 10,5 ml n/20 NaOH

C_6H_8S	Ber.	S	28,58
(112,18)	Gef.		28,45

2a) 4-Äthyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XXV)

17,5g (0,16 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 100 ml Methanol versetzt und bei 10° bis 15° unter Rühren 185 ml 1n Natriummethylatlösung zugegeben. Anschließend werden 14g (0,11 Mol) IV in 65 ml Methanol bei ca. 15° zugetropft. Es wird 2 Stunden bei 40° nachgerührt, über Nacht stehen lassen und die hellbraune Lösung wie oben aufgearbeitet.

Nach Abdestillieren des nicht umgesetzten Thioglykolsäuremethylesters geht der Thiophencarbonsäureester zwischen 105° und 120° bei 2mm über. Rückstand 3g. Nach wiederholter Destillation siedet der Ester zwischen 110° und 112° bei 2mm als hellgelbe ätherisch riechende Flüssigkeit.

Ausbeute 17g (85% d.Th.).

2b) 4-Äthyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-(2) (XXVI)

12g (0,65 Mol) XXV werden mit 60 ml 3n wäßriger Natronlauge ca. 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Es ist dann eine klare gelbe Lösung entstanden, die mit verdünnter Salzsäure angesäuert wird. Die Thiophencarbonsäure fällt in voluminösen Flocken aus. Aus Toluol wird sie in farblosen Prismen vom Smp. 115° bis 116° erhalten.

Ausbeute 10,6g (96,3% d.Th.).

Die Säure ist leicht löslich in Methanol, Diäthyläther, Aceton und Dioxan, löslich in Tetrachlorkohlenstoff und mässig löslich in heißem Wasser.

76,7 mg Subst. 17,88 ml n/20 NaOH

$C_8H_{10}O_2S$ [+)]	Ber.	C	56,44	H	5,92	S	18,83
(170,22)			56,49		5,79		18,65

2c) 2-Methyl-3-äthyl-thiophen (XXVII)

10g (0,059 Mol) XXVI werden mit 10g Kupferpulver gut verrieben und im Destillationskolben mit fächelnder Flamme schwach erhitzt. Ohne viel Nebelbildung geht eine hellgelbe leichtbewegliche Flüssigkeit über, die bei mehrmaliger Destillation als farblose aromatisch riechende Flüssigkeit vom Sdp. 158° bis 160° (Lit. [14a]: 156° bis 157°) erhalten wird.

Nach einigen Tagen färbt sie sich braun.

Ausbeute 6,3g (86% d.Th.)

56,9 mg Subst. 18,07 ml n/20 NaOH

$C_7H_{10}S$ Ber. S 25,40

(126,21) Gef. 25,40

3a) 4-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XXVIII)

12,7g (0,12 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 80 ml Methanol vermischt und bei 10° bis 15° 140 ml 1n Natriummethylatlösung zugegeben. Anschließend werden 16g VII (0,79 Mol) in 40 ml Methanol bei ca. 10° zugetropft. Die Lösung färbt sich hellgelb und es fällt Kochsalz aus. Am anderen Tage wird wie oben aufgearbeitet. Die Hauptmenge des Thiophencarbonsäureesters geht als hellgelbe Flüssigkeit zwischen 130° und 165° bei 0,2mm über und erstarrt in der Vorlage. Bei wiederholter Destillation siedet er zwischen 162° und 165° bei 0,2mm. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser wird er in farblosen Nadeln vom Smp. 64° bis 65° erhalten.

Die Ausbeute beträgt 17,5g (95,5% d.Th.)

3b) 4-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-(2) (XXIX)

15g (0,065 Mol) XXVIII werden mit 60 ml 3n wäßriger Natronlauge 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Es hat sich dann eine klare hellbraune Lösung gebildet, aus der beim Ansäuern mit verd. Salzsäure die Thiophencarbonsäure in farblosen voluminösen Flocken ausfällt.

Ausbeute 13,5g (98% d.Th.)

Aus Toluol erhält man farblose Nadeln vom Smp. 192° bis 193°. Die Säure ist löslich in Methanol, Aceton und Dioxan, mäßig löslich in Äther und Tetrachlorkohlenstoff, kaum löslich in heißem Wasser.

138,7 mg Subst. 25,38 ml n/20 NaOH

$C_{12}H_{10}O_2S$ Ber. S 14,69

(218,26) Gef. 14,64

3c) 2-Methyl-3-phenyl-thiophen (XXX)

10g XXIX (0,043 Mol) werden gut mit 10g Kupferpulver verrieben und im Destillationskolben mit schwach fächelnder Flamme erhitzt. Nach wiederholter Destillation erhält man eine hellgelbe Flüssigkeit vom Sdp. 97° bei 3mm.

Ausbeute 6,2g (80% d.Th.)

Nach einiger Zeit färbt sich das Thiophen dunkler gelb.

105,8 mg Subst. 24,38 ml n/20 NaOH

$C_{11}H_{10}S$	Ber.	S	18,40
(174,25)	Gef.		18,43

4a) 4-Methyl-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XXXI)

31,0g (0,3 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 200 ml Methanol versetzt und bei 10° bis 15° 320 ml 1n Natriummethylatlösung zugesetzt. Daraufhin werden 36,1g (0,2 Mol) X in 50 ml Methanol, unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von 10° zugetropft. Die Lösung färbt sich braun und nach einigen Minuten fällt Kochsalz aus. Es wird 2 Stunden bei 20° bis 30° nachgerührt und am anderen Tage wie oben aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des nicht umgesetzten Thioglykolsäuremethylesters geht der Thiophencarbonsäureester zwischen 145° und 165° bei 0,2 mm über. Bei wiederholter Destillation siedet der Ester zwischen 133° und 135° bei 0,2mm als hellgelbe schwere Flüssigkeit.

Er wird in einer Ausbeute von 45g (93% d.Th.) erhalten.

4b) 4-Methyl-5-phenyl-thiophencarbonsäure-(2) (XXXII)

20g (0,086 Mol) XXXI werden mit 80 ml 5n wäßriger Natronlauge ca. 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Es ist dann eine klare braune Lösung entstanden, aus der in der Kälte das Natriumsalz ausfällt. Die Thiophencarbonsäure wird daher in der Hitze mit Verdünnter Salzsäure ausgefällt und in hellgelben voluminösen Flocken erhalten. Man kann auch in der Kälte mit Salzsäure ansäuern und mit Äther schütteln. Die Säure geht dann in die ätherische Schicht über. Aus Toluol erhält man sie in langen farblosem Nadeln vom Smp. 152° bis 153° in einer Ausbeute von 17,6g (94% d.Th.).

Die Säure ist löslich in Methanol, Äther, Tetrachlorkohlenstoff, Adeton und Dioxan, sehr wenig in heißem Wasser.

	113,5 mg Subst.		20,43 ml	n/20 NaOH			
$C_{12}H_{10}O_2S^{+)}$	Ber.	C	66,03	H	4,61	S	14,69
(218,26)	Gef.		66,09		4,75		14,40

4c) 2-Phenyl-3-methyl-thiophen (XXXIII)

10g (0,043 Mol) XXXII werden mit 10g Kupferpulver gut verrieben und im Destillationskolben mit fächelnder Flamme erhitzt. Es geht eine gelbe Flüssigkeit über, die nach wiederholter Destillation farblos erhalten wird. Sdp. 91° bei 2mm. Nach einiger Zeit färbt sie sich gelb.

Ausbeute 6,8g (88% d.Th.)

	41,5 mg Subst.		9,43 ml	n/20 NaOH	
$C_{11}H_{10}S$	Ber.	S	18,40		
(174,25)	Gef.		18,17		

5a) 4-Methyl-5-(p-methoxy-phenyl)-thiophencarbonsäure-2-methylester (XXXIV)

15,9g (0,15 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 100 ml Methanol vermischt und bei 10° bis 15° 170 ml 1n Natriummethylatlösung zugegeben. Anschließend werden 20g (0,095 Mol) XIII in 50 ml Methanol bei 5° zugetropft. Erst bei der anschließenden Erwärmung auf 15° fällt Kochsalz aus. Es wird 2 Stunden bei 30° nachgerührt. Beim Stehen über Nacht tritt Hellbraunfärbung der vorher fast farblosen Lösung ein. Nach dem wie oben aufgearbeitet worden ist, wird der überschüssige Thioglykolsäuremethylester abdestilliert und die Lösung bis 100° bei 2mm erhitzt.

Es bleiben 25g Rohester zurück.

5b) 4-Methyl-5-(p-methoxy-phenyl)-thiophencarbonsäure2(XXXV)

25g des oben erhaltenen Rohesters XXXIV werden mit 100 ml 3n wäßriger Natronlauge 90 min. unter Rückfluß erhitzt. Es hat sich eine klare braune Lösung gebildet. In der Kälte fällt das Natriumsalz aus. Die Thiophencarbonsäure wird daher in der Wärme mit verdünnter Salzsäure gefällt. Sie wird in gelblichen voluminösen Flocken erhalten.

Ausbeute 21g (90% d.Th.)

Aus Toluol erhält man farblose Nadeln vom Smp. 154° bis 155°.

Die Säure löst sich mit violetter Fluoreszenz in Methanol und Aceton, außerdem ist sie in Äther, Tetrachlorkohlenstoff, Dioxan und heißem Wasser löslich.

73,0 mg Subst. 11,70 ml n/20 NaOH

$C_{13}H_{12}O_3S$	Ber.	S	12,91
(248,28)	Gef.		12,82

5c) 2-(p-Methoxyphenyl)-3-methyl-thiophen (XXXVI)

10g (0,038 Mol) XXXV werden mit 10g Kupferpulver gut verrieben und im Destillationskolben mit frei fächelnder Flamme erhitzt. Nach wiederholter Destillation erhält man eine hellgelbe Flüssigkeit, die zwischen 125° und 126° bei 2mm siedet. Nach einiger Zeit färbt sich das Thiophen dunkler gelb.

Ausbeute 7g (85% d.Th.)

121,3 mg Substanz 23,48 ml n/20 NaOH

$C_{12}H_{12}OS$	Ber.	S	15,70
(204,27)	Gef.		15,49

6a) 4,5-Cyclopenteno-thiophencarbonsäure-2-methylester (XXXVII)

63,6g (0,6 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 250 ml Methanol vermischt und bei 10° bis 15° 620 ml ln Natriummethylatlösung zugegeben. Anschließend tropft man 52,2g (0,4 Mol) XIV in 50 ml Methanol bei 15° zu. Die Lösung färbt sich gelb und es fällt Kochsalz aus. Es wird 2 Stunden bei 30° nachgerührt und über Nacht stehen lassen. Die Lösung wird wie oben aufgearbeitet und der überschüssige Thioglykolsäuremethylester abdestilliert. Die Hauptmenge des Esters geht zwischen 115° und 140° bei 2mm über. Nach wiederholter Destillation siedet er bei 120° und 2mm. Er erstarrt in der Vorlage und wird aus Methanol/Wasser in farblosen Kristallen vom Smp. 56° bis 58° erhalten.

Ausbeute 68g (94% d.Th.)

6b) 4,5-Cyclopenteno-thiophencarbonsäure-(2) (XXXVIII)

31g (0,17 Mol) XXXVII werden mit 170 ml 3n wäßriger Natronlauge 3o min. unter Rückfluß erhitzt. Die klare braune Lösung wird in der Hitze mit verdünnter Salzsäure versetzt, da das Salz in der Kälte ausfällt. Man erhält hellbraune voluminöse Flocken.

Aus Toluol kristallisieren gelbliche Blättchen vom Smp. 201° (Zers.) aus.

Ausbeute 26,5g (93% d.Th.)

Die Säure ist löslich in Methanol, Äther, Aceton und Dioxan, wenig löslich in Tetrachlorkohlenstoff und noch weniger in Wasser.

84,0 mg Subst. 19,91 ml n/20 NaOH

$C_8H_8O_2S$ Ber. S 19,06

(168,2) Gef. 18,96

6c) 2,3-Cyclopenteno-thiophen (XXXIX)

10g (0,059 Mol) XXXVIII werden mit 10g Kupferpulver vermischt und im Destillationskolben mit fächelnder Flamme erhitzt. Unter viel Nebelbildung geht das Thiophen über. Es wird nach wiederholter Destillation als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 63° bei 10mm erhalten. Sie besitzt aromatischen Geruch und wird in einer Ausbeute von 6,1g (82% d.Th.) erhalten.

72,0 mg Subst. 23,10 ml n/20 NaOH

C_7H_8S Ber. S 25,81

(124,2) Gef. 25,67

7a) 4,5-Cyclohexeno-thiophencarbonsäure-2-methylester (XL)

28g (0,26 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 200 ml Methanol vermischt und bei 10° bis 15° 280 ml 1n Natriummethylatlösung zugegeben. Anschließend tropft man 24,5g (0,17 Mol) XVI in 50 ml Methanol bei 10° zu. Die Lösung verfärbt sich nicht. Sie wird 2 Stunden bei 40° nachgerührt und am anderen Tage wie oben aufgearbeitet. Die Hauptmenge des Esters geht zwischen 120° und 160° bei 2mm über. Bei wiederholter Destillation erhält man den Ester als hellgelbe schwere Flüssigkeit vom Sdp. 130° bis 133° bei 2mm.

Ausbeute 31g (94,5% d.Th.)

7b) 4,5-Cylohexeno-thiophencarbonsäure-(2) (XLI)

29,4g (0,15 Mol) XL werden mit 150 ml 2n Natronlauge 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Die klare braune Lösung wird mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die Thiophencarbonsäure fällt in hellbraunen voluminösen Flocken aus. Aus Toluol erhält man sie in dicken farblosen Nadeln vom Smp. 196° bis 198°.

Die Säure ist löslich in Methanol, Äther, Aceton und Dioxan, mäßig löslich in Tetrachlorkohlenstoff und heißem Wasser.

Ausbeute 25,5g (94,4% d.Th.)

	91,7 mg Subst.		20,15 ml n/20 NaOH				
$C_9H_{10}O_2S$ [+)]	Ber.	C	59,32	H	5,53	S	17,59
(182,23)	Gef.		59,47		5,61		17,58

7c) 2,3-Cyclohexeno-thiophen (XLII)

10g (0,055 Mol) XLI werden mit 10g Kupferpulver verrieben und im Destillationskolben mit fächelnder Flamme erhitzt. Unter Nebelbildung geht eine hellgelbe Flüssigkeit über. Nach wiederholter Destillation wird sie farblos erhalten.

Das Thiophen hat aromatischen Geruch. Es färbt sich nach einiger Zeit gelb. Der Sdp. liegt bei 96° und 20mm (Lit.[14a]: 97° bei 19mm)

Ausbeute 6,6g (87% d.Th.)

	37,7 mg Subst.		10,88 ml n/20 NaOH	
$C_8H_{10}S$	Ber.	S	23,19	
(138,22)	Gef.		23,08	

8a) 4,5-Acenaphtylen-thiophencarbonsäure-2-methylester (XLIII)

5,3g (0,05 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 50 ml Methanol vermischt und bei 10° bis 15° 70 ml 1n Natriummethylatlösung zugegeben. Anschließend werden 6,4g XIX (0,03 Mol) in 65 ml Dioxan gelöst, bei 10° bis 15° zugetropft. Es fällt ein dicker gelber Niederschlag aus. Anschließend wird 4 Stunden bei 50° nachgerührt und am anderen Tage wie üblich aufgearbeitet. Der überschüssige Thioglykolsäuremethylester wird im Vakuum abdestilliert. Es bleibt ein fester gelber Rückstand zurück. Ausbeute 8g Rohester.

8b) 4,5-Acenaphtylen-thiophencarbonsäure-(2) (XLIV)

8g des oben erhaltenen Rohesters XLIII werden in 300 ml Dioxan gelöst, 200ml 2n Natronlauge zugesetzt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Um das ausgefallene Natriumsalz in die Thiophencarbonsäure zu überführen, wird die Lösung nach dem Abkühlen mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther geschüttelt. Die Säure wird in den Äther überführt. Dieser wird abdestilliert und der Rückstand aus Dioxan umkristallisiert.

Die Säure wird in langen gelben Nadeln erhalten. Sie schmilzt über 290° (Dunkelfärbung), ist etwas löslich in Methanol, Äther, Aceton, sehr wenig löslich in Tetrachlorkohlenstoff und unlöslich in Wasser. Ausbeute 6,8g (90% d.Th.)

63,6 mg Subst. 9,47 ml n/20 NaOH

$C_{15}H_8O_2S$	Ber.	S	12,71
(252,27)	Gef.		12,41

8c) 2,3-Acenaphtylen-thiophen (XLV)

3,5g (0,014 Mol) XLIV werden mit 4g Kupferpulver verrieben und im Destillationskolben mit fächelnder Flamme erhitzt. Bei stärkerer Erhitzung geht unter teilweiser Zersetzung ein braunes Öl über, aus dem sich bräunliche Kristalle abscheiden.

Aus Methanol/Wasser erhält man feine flaumige, lange gelbe Nadeln vom Smp. 66° bis 67°.

Das Thiophen ist leicht löslich in Toluol, Dioxan und Methanol. Ausbeute 1,6g (56% d.Th.)

20,4 mg Subst. 3,96 ml n/20 NaOH

$C_{15}H_8S$	Ber.	S	15,39
(208,26)	Gef.		15,50

IV. Umsetzung von α-Carbalkoxy-ß-chlor-vinylaldehyden mit Thioglykolsäuremethylester

1) 5-Methyl-thiophen-2,4-dicarbonsäure-dimethylester (XLVI)

8,5g (0,08 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 15 ml Methanol vermischt und dann 90 ml 1n Natriummethylatlösung unter Kühlung und Rühren bei 10° bis 15° dazugegeben. Es wird 20 min. bei 20° nachgerührt. Anschließend werden 8g (0,05 Mol) XX langsam unter Rühren dazugetropft. Dabei steigt die Temperatur auf ca. 30° an, die Lösung färbt sich gelb, trübt sich, und es fällt ein Niederschlag aus. Es wird 2 Stunden bei 30° bis 40° nachgerührt, über Nacht stehen gelassen und aufgearbeitet. Mit Eisessig wird schwach angesäuert , der größte Teil des Methanol wird abdestilliert, Wasser und Salzsäure zugesetzt. Es fällt ein gelbes Öl aus, das mit Methylenchlorid ausgeschüttelt wird. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Nachdem der überschüssige Thioglykolsäuremethylester abdestilliert ist, geht bis 140° bei 0,7mm noch 0,5g Vorlauf über. Die Hauptfraktion siedet zwischen 140° und 150° bei 0,7mm. 1g Harz bleiben zurück.

Es werden 7,4g (70% d.Th.) eines hellgelben Öles erhalten, das in der Vorlage erstarrt. Aus Methanol/Wasser erhält man farblose dünne Nadeln vom Smp. 84°.

Weder mit Eisen(III)-chlorid noch mit ammoniakalischer Silbernitratlösung tritt Reaktion ein.

30,3 mg Subst. 5,60 ml n/20 NaOH

$C_9H_{10}O_4S$ Ber. S 14,97
(214,23) Gef. 14,93

2a) 5-Phenyl-4-formyl-3-hydroxy-thiophencarbonsäure-2-methylester (XLVII)

10,6g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 20 ml Methanol vermischt und dann unter Kühlung und Rühren 130 ml 1n Natriummethylatlösung bei 10° bis 15° dazugegeben. Es wird 20 min. bei 20° nachgerührt und dann unter Rühren 17g (0,071 Mol) XXI in 30 ml Methanol zugetropft. Die Temperatur steigt

dabei auf 40° an. Es tritt Gelbfärbung ein, die Lösung trübt sich und es fällt ein Niederschlag aus. Es wird 2 Stunden bei 40° nachgerührt und über Nacht stehen gelassen. Am anderen Tage wird mit Eisessig angesäuert und der größte Teil des Methanols abdestilliert. Daraufhin wird mit Wasser und Salzsäure versetzt. Es fällt ein gelber schleimiger Niederschlag aus, der in Methylenchlorid aufgenommen wird. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Anschließend wird der überschüssige Thioglykolsäuremethylester im Vakuum der Wasserstrahlpumpe abgezogen und der Rückstand bis 180° bei 0,2mm erhitzt, wobei noch 1,5g übergehen. Es bleibt eine rötliche Flüssigkeit zurück, die beim Anreiben erstarrt.

Rohausbeute 18g (98% d.Th.)

Bei der Destillation des oben erhaltenen Rohesters geht bei 185° und 0,45 mm ein gelbes zähes Öl über, das in der Vorlage erstarrt. Infolge der hohen Badtemperatur trat starke Nebelbildung unter Zersetzung ein.

Es wurden 13g (71% d.Th.) Destillat erhalten. Rückstand 3g.

Das Produkt wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert und in farblosen Kristallen vom Smp. 86° bis89° erhalten.

34,6 mg Subst. 5,31 ml n/20 NaOH

$C_{13}H_{10}O_4S$	Ber.	S	12,22
(262,27)	Gef.		12,34

Die Verbindung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine Blaufärbung, also die Enolreaktion.

Sie reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung. Sie muß also eine Aldehydgruppe enthalten.

Mit Ammoniak sowie mit alkoholischer Kalilauge gibt sie einen Niederschlag, wie es auch von anderen 3-Hydroxy-thiophencarbonsäureestern bekannt ist.

2b) Umsetzungsprodukt mit Ammoniak (XLVIII)

Eine Probe von XLVII wird in Methanol gelöst und mit einer wäßrigen Ammoniaklösung versetzt. Es fällt ein voluminöser Niederschlag aus, der abgesaugt wird. Aus Methanol/Wasser erhält man die Verbindung in langen farblosen, verfilzten Nadeln vom Smp. 79°.

Die Verbindung gibt keine Enolreaktion mehr und reduziert auch keine ammoniakalische Silbernitratlösung. An der Enolgruppe hat sich also das Ammoniumsalz gebildet, an der Aldehydgruppe ist die Aldehydammoniakverbindung entstanden.

22,1 mg Subst. 17,7 mg $BaSO_4$

$C_{13}H_{16}N_2O_4S$	Ber. S	10,82
(296,33)	Gef.	10,99

2c) 4-Dinitrophenylhydrazon des 5-Phenyl-4-formyl-3-hydroxy-thiophencarbonsäure-2-methylesters (XLIX)

Eine Probe von XLVII wird in Methanol gelöst und unter Rühren eine wäßrige schwefelsaure 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung zugegeben. Es wird kurz erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Am anderen Tage wird der rote Niederschlag abgesaugt und aus Dioxan /Methanol umkristallisiert.

Das Dinitrophenylhydrazon wird in roten Spießen vom Smp. 230° bis 232° erhalten.

25,3 mg Subst. 13,8 mg $BaSO_4$

$C_{19}H_{14}N_4O_7S$	Ber. S	7,25
(442,39)	Gef.	7,49

V. a) a) Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Na-Thioglykolsäuremethylester zu ß-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-vinylaldehyden

b) Ihre Umsetzung zu den Aldoximen

c) Deren Umsetzung zu den Nitrilen

d) Ringschluß der Nitrile zu 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern

1a) α-Metnyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonaldehyd (L)

14,2g (0,6 Mol) Natrium werden unter 200 ml absolutem Toluol in einem dickwandigen Sulfierkolben auf einer Heizplatte eben geschmolzen. Das Metall wird dann mit dem Ultra-Turrax-Rührer zu Staub granuliert. Nach dem Abkühlen wird der Natriumstaub in einen Dreihalskolben gespült, der mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und $CaCl_2$-Trockenrohren versehen ist. Unter gutem Rühren werden bei ca. 90° innerhalb von 90 min. 69g (0,65 Mol) Thioglykolsäuremethylester in 30 ml Benzol so zugetropft, daß die Reaktion nicht zu heftig wird, sondern die Temperatur sich bei 80° bis 90° hält. Das Natriumsalz bildet sich unter Wasserstoffentwicklung. Anschließend wird noch eine Stunde bei 60° bis 70° nachgerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist. Man läßt über Nacht stehen. Dabei tritt Braunfärbung des Salzes ein. Am nächsten Tage wird bei 10° bis 15° unter Kühlung und Rühren 84g (0,7 Mol) I in 30 ml Benzol zugetropft. Die Reaktion ist exotherm. Es wird noch eine Stunde bei 60° nachgerührt und über Nacht stehen gelassen. Es haben sich zwei Schichten ausgebildet, eine obere klare braune des Lösungsmittels und eine untere trübe, die einen Niederschlag enthält. Bei der Zugabe von Wasser löst er sich auf. Die Benzol/Toluollösung wird mit Essigsäure und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Bei der Fraktionierung des Rückstandes gehen bis 80° und 5mm nicht umgesetzter ß-Chlor-vinylaldehyd sowie Thioglykolsäuremethylester über. Der Rückstand an Rohprodukt beträgt 90g (80% d.Th.).

Bei der Fraktionierung des Rohproduktes werden 85g (75% d.Th.) eines gelben Öles vom Sdp. 97° bis 102° bei 0,15mm erhalten. Rückstand 4g.

Bei einem anderen Versuch, der wie oben durchgeführt wurde, wurden 0,9 Mol Natrium = 21g, 1,1 Mol Thioglykolsäuremethylester = 117 g und 0,7 Mol ß-Chlor-vinylaldehyd I = 83g verwendet. Bei der Destillation erhielt man 105g eines gelben Öles vom Sdp. 80° bis 82° bei 1mm, das keine Aldehydreaktion mehr gab. Beim Verseifen des Öles mit wäßriger Natronlauge wurde die 4,5-Dimethylthiophencarbonsäure-(2) vom Smp. 210° erhalten. Mit dem überschüssigen Natriumsalz des Thioglykolsäuremethylesters war also Ringschluß eingetreten.

1b) Oxim des α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonaldehyds (LI)

84g (0,45 Mol) L werden mit 200 ml Methanol vermischt und unter Rühren zu einer Lösung von 35g (0,5 Mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 35g (0,25 Mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser gegeben. Die Temperatur steigt auf ca. 40° an und es fällt ein Niederschlag aus, der sich beim 2-stündigen Erhitzen auf den Wasserbad verstärkt. Danach wird Wasser zugesetzt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 77g (84% d.Th.)

Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser erhält man farblose Nadeln vom Smp. 82°.

1c) α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonsäure nitril (LII)

76g (0,37 Mol) LI werden mit 100g Acetanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt, anschließend mit Wasser zersetzt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, mit Sodalösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird fraktioniert.

Es werden 55g (80% d.Th.) eines gelben Öles vom Sdp. 96° bis 98° bei 0,15mm erhalten. Rückstand 8g Harz.

324,0 mg Subst. 404,5 mg $BaSO_4$

$C_8H_{11}NO_2S$	Ber.	S	17,31
(185,236)	Gef.		17,14

1d) Herstellung von methanolfreiem Natriummethylat

6g (0,25 Mol) Natrium werden zu 60 ml absolutem Methanol gegeben, das mit 40 ml absolutem Benzol vermischt ist. Zum Schluß werden Natriumreste unter Erhitzen am Rückfluß gelöst. Danach wird das überschüssige Methanol und das Benzol im Vakuum abgezogen. Das Methylat wird dann noch zweimal in einem Gemisch von 40 ml absolutem Benzol und 20 ml absoluten Äther suspendiert und dann dieses wieder abdestilliert. Zuerst wird bei 12mm, dann im Hochvakuum bei 0,1mm im Ölbad bis auf 180° erhitzt, um letzte Reste von Methanol zu entfernen. In dem Gefäß, in dem das Natriummethylat hergestellt wurde, wird dann die damit durchzuführende Reaktion vorgenommen.

1e) 4,5-Dimethyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LIII)

13,1g (0,07 Mol) LII werden mit 20 ml Äther vermischt und unter Rühren langsam zu einer Suspension von 6g (1,1 Mol) methanolfreiem Natriummethylat in 80 ml Äther gegeben. Es tritt Temperaturerhöhung auf ca. 26° ein und das Natriummethylat färbt sich braun. Es wird 2 Stunden unter Rückfluß auf 35° erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Am anderen Tage wird mit Essigsäure und Wasser neutral gewaschen, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

Bei 87° und 0,12mm gehen 11g (85% d.Th.)über (Büttner[20]: 26%). Rückstand 1g.

Gelbes Öl, das in der Vorlage erstarrt und aus Methanol umkristallisiert in farblosen Blättchen vom Smp. 154° erhalten wird (Büttner[20]: 154°).

Der Aminothiophencarbonsäureester gibt eine gelborange Fichtenspanreaktion, läßt sich diazotieren und kuppelt mit ß-Naphtol. Über Acetylierung, Verseifung zur Säure und deren Decarboxylierung unter NH_3-abspaltung wird im Kapitel V. b), 1b) und 1c) berichtet.

	79,1 mg Subst.		100,0 mg $BaSO_4$
$C_8H_{11}NO_2S$	Ber.	S	17,31
(185,23)	Gef.		17,36

1f) α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonsäure (LIV)

21g (0,11 Mol) LII werden mit 40 ml Äther vermischt und unter Rühren langsam zu einer Suspension von, aus 3,5g (0,15 Mol) Natrium frisch hergestelltem nicht im Hochvakuum getrocknetem methanolhaltigem Natriummethylat in 100 ml Äther gegeben. Das Natriummethylat färbt sich braun und die Temperatur steigt auf ca. 26° an. Es wird noch 2 Stunden auf 35° erhitzt, über Nacht stehen gelassen und wie oben aufgearbeitet.

Die Fraktionierung ergibt nur 3g des gewünschten Aminothiophencarbonsäureesters LIII vom Sdp. 87° bei 0,12mm, der als Dithienylamin LXIV identifiziert wird.

Bei 145° und 0,4mm gehen 15g (77% d.Th.) braunes Öl über, das in der Vorlage erstarrt. Rückstand 1g.

Aus Methanol/Wasser erhält man farblose Kristalle vom Smp. 87° bis 91°. Das erhaltene Produkt wird als durch Verseifung der Nitrilgruppe erhaltene α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-crotonsäure LIV identifiziert.

Sie löst sich glatt in Natronlauge, ist nicht diazotierbar und gibt auch keine Fichtenspanreaktion.

146,0 mg Subst. 198,8 mg $BaSO_4$

$C_7H_9NO_2S$	Ber.	S	18,71
(171,216)	Gef.		18,63

2a) α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-zimtaldehyd (LV)

18,4g (0,08 Mol) Natrium werden unter Toluol geschmolzen, granuliert und mit 12g (0,11 Mol) Thioglykolsäuremethylester in 10 ml Benzol wie oben zum Natriumsalz umgesetzt. Nachdem die Lösung über Nacht gestanden hat, läßt man 18g (0,1 Mol) X dazufließen. Es tritt keine Temperaturerhöhung auf. Anschliessend wird 4 Stunden auf 60° bis 80° unter Rühren erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Toluol/Benzollösung mit Essigsäure und anschließend mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Bis 97° bei 1mm geht überschüssiger Thioglykolsäuremethylester und ß-Chlor-vinylaldehyd über. Es bleiben 15g (65% d.Th.) Rohester übrig.

Dieser wird fraktioniert und gibt 12g (60% d.Th.) braunes Öl, das bei 130° bis 132° bei 0,1mm siedet. Rückstand 3g.

119,8 mg Subst. 19,1 ml n/20 NaOH

$C_{13}H_{14}O_3S$ Ber. S 12,81
(250,29) Gef. 12,84

2b) Oxim des α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-zimtaldehyds (LVI)

8,5g (0,034 Mol) LV werden mit 30 ml Methanol vermischt und unter Rühren zu einer Lösung von 2,8g (0,04 Mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 2,8g (0,02 Mol) Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser gegeben. Es fällt ein flockiger gelber Niederschlag aus. Nach 2-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wird Wasser zugesetzt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 8g (89% d.Th.). Aus Methanol/Wasser werden farblose lange Nadeln vom Smp. 106° erhalten.

2c) α-Methyl-ß-(carbomethoxymethyl-mercapto)-zimtsäurenitril (LVII)

7,5g LVI werden mit 15g Acetanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und wie oben aufgearbeitet.

Die Fraktionierung ergibt 5,5g (80% d.Th.) eines zähflüssigen gelben Öles vom Sdp. 125° bis 127° bei 0,07mm. 1g Rückstand.

156,4 mg Subst. 150,0 mg $BaSO_4$

$C_{13}H_{13}NO_2S$ Ber. S 12,96
(247,302) Gef. 13,17

2d) Versuch des Ringschlusses von LVII mit Natriummethylat zum 4-Methyl-5-phenyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester

5g (0,02 Mol) LVII in 10 ml Äther werden in 30 min. zu einer Suspension von 1,2g (0,02 Mol) methanolfreiem Natriummethylat in 70 ml Äther getropft. Anschließend wird 2 Stunden bei 35° nachgerührt und über Nacht stehen gelassen. Es wird mit Essigsäure und Wasser neutral gewaschen, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und Salzsäuregas eingeleitet.

Es fiel lediglich ein dunkles Harz aus, aus dem das Hydrochlorid nicht isoliert werden konnte. Es konnte weder diazotiert werden, noch gab es eine Fichtenspanreaktion. Die Ätherlösung wird vom Harz abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Bei der Fraktionierung des Rückstandes wurden 2g der Ausgangsverbindung LVII vom Sdp. 115° bis 120° bei 0,035 mm erhalten.

Ein Ringschlußversuch mit methanolischer Natriummethylatlösung führte zu demselben Ergebnis. Das Ausgangsprodukt wurde z.T. zurückgewonnen, z.T. war es verharzt.

3a) 2-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-1-formyl-cyclohexen-1 (LVIII)

3,5g Natrium (0,15 Mol) werden unter Toluol geschmolzen, granuliert und wie oben mit 18g (0,17 Mol) Thioglykolsäuremethylester in 10 ml Benzol zum Natriumsalz umgesetzt. Nach Stehenlassen über Nacht, läßt man innerhalb 15 min. 24g (0,17 Mol)des ß-Chlor-vinylaldehydes XVI in 10 ml Benzol unter Rühren zutropfen. Dabei steigt die Temperatur auf 24° an. Erst nach ca. 20 min. , nachdem alles zugetropft ist, ist die Temperatur bis auf 42° angestiegen. Anschließend wird 3 Stunden bei 66° nachgerührt und über Nacht stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wird mit Essigsäure und dann mit Wasser gewaschen. Die Toluollösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Nachdem der überschüssige Thioglykolsäuremethylester und ß-Chlor-vinylaldehyd abdestilliert sind, geht die Hauptfraktion zwischen 128° und 132° bei 0,22mm über.

Es werden 24g (75% d.Th.) gelbes Öl der Verbindung LVIII erhalten. Rückstand 2g.

3b) Oxim des 2-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-1-formyl-cyclohexen-1 (LIX)

21,5g (0,1 Mol) LVIII werden mit 70 ml Methanol vermischt und unter Rühren zu einer Lösung von 10,5g (0,15 Mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 10g (0,07 Mol) Kaliumcarbonat in 30 ml Wasser gegeben. Nach 2-stündigen Erhitzen auf dem Wasserbad wird Wasser zugesetzt. Dabei scheidet sich ein gelbes Öl ab, das in Methylenchlorid aufgenommen wird. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestil-

liert und der Rückstand fraktioniert. Nach 1g Vorlauf geht die Hauptfraktion bei 161° bis 162° bei 0,18mm über. Es werden 19g eines zähflüssigen braunen Öles von Bittermandelgeruch erhalten. (86% d.Th.)

3c) 2-(Carbomethoxymethyl-mercapto)-1-cyano-cyclohexen-1 (LX)

11,5g LIX werden mit 20g Acetanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und wie oben aufgearbeitet.

Die Fraktionierung ergibt 2g Vorlauf bei 70° und 0,45mm. Bei 133° bis 135° und 0,38mm gehen 8,7g (83% d.Th.) eines zähflüssigen gelben Öles über. Rückstand 2g.

3d) 3-Amino-4,5-cyclohexeno-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXI)

3,5g (0,016 Mol) LX werden mit 10 ml Methanol vermischt und zu 17 ml einer 2n methanolischen Natriummethylatlösung getropft. Dabei tritt Dunkelfärbung und Temperaturerhöhung der Lösung auf ca. 35° ein. Es wird 2 Stunden bei 40° bis 50° nachgerührt, über Nacht stehen gelassen und aufgearbeitet. Mit Essigsäure wird neutralisiert, der größte Teil des Methanols abdestilliert, Wasser zugesetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Das Hydrochlorid fällt in hellbraunen Kristallen ohne Harzbildung aus. Es wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Smp. 161° bis 163°. Ausbeute 3,6g (90% d.Th.)

Mit wäßriger Natronlauge erhält man aus dem Hydrochlorid den 3-Amino-thiophencarbonsäureester, der in gelben Flocken ausfällt. Aus Methanol/Wasser wird er in farblosen langen Nadeln vom Smp. 78° erhalten. Er gibt eine gelbbraune Fichtenspanreaktion, löst sich glatt in Salzsäure, diazotiert und kuppelt mit ß-Naphtol zu einem roten Farbstoff.

Über die Acetylierung, die Verseifung zur Säure und deren Decarboxylierung unter NH_3-abspaltung zum Dithienylamin wird im Kapitel V. b) 4b) bis 4d) berichtet.

Ein Versuch mit methanolfreiem Natriummethylat in absolutem Äther ergab auch das Ringprodukt. Beim Einleiten von Chlorwasserstoffgas in die ätherische Lösung wie oben, wurde außer dem Hydrochlorid von LXI jedoch viel Harz erhalten,

weshalb der Ringschluß mit methanolischer Natriummethylatlösung vorgezogen wurde.

	74,5 mg Subst.		83,9 mg $BaSO_4$
$C_{11}H_{13}NO_2S$	Ber.	S	15,17
(211,272)	Gef.		15,46

V. b) a) Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Thioglykolsäuremethylester zu 4,5-substituierten 3-Amino-thiophencarbonsäure-2-methylestern

b) Ihre Acetylierung zu 3-Acetaminoverbindungen

c) Ihre Verseifung zu 3-Amino-thiophencarbonsäuren-(2)

d) Deren Decarboxylierung zu 3,3'-Dithienylaminen

1a) 4,5-Dimethyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LIII)

15g(0,14 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 10 ml Methanol vermischt und unter Rühren zu 70 ml 3n methanolischer Natriummethylatlösung bei 10° bis 15° getropft. Anschließend wird 20 min. bei 20° nachgerührt. Dann werden innerhalb 10 min. 7,5g (0,067 Mol) III in 10 ml Methanol dazugetropft. Unter Trübung und Gelbbraunfärbung der Lösung steigt die Temperatur auf 40° an und es fällt ein Niederschlag aus. Es wird 2 Stunden bei 50° nachgerührt und über Nacht stehen gelassen. Daraufhin wird mit Essigsäure neutralisiert und der größte Teil des Methanols abdestilliert. Es wird dann Wasser zugesetzt und in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Dabei kristallisiert der Amino-thiophencarbonsäureester in gelbbraunen Kristallen ohne jegliche Harzbildung aus. Ausbeute 11,2g (90% d.Th.)

Aus Methanol umkristallisiert erhält man farblose Blättchen vom Smp. 154° (Büttner [20]: Smp. 154°, 26% d.Th.).

1b) 4,5-Dimethyl-3-acetamino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXII)

3,1g (0,02 Mol) LIII werden mit einer Spur Natriumacetat versetzt und mit 10 ml Acetanhydrid 10 min. auf dem Wasserbad

erhitzt. Die erkaltete Masse wird in 400 ml Wasser gelöst und mit Aktivkohle gekocht. Aus dem Filtrat kristallisiert die Substanz nach mehrstündigem Stehen in farblosen langen Nadeln vom Smp. 115° aus. (Büttner [20]: Smp. 115°)

Ausbeute 1,6g (69% d.Th.)

1c) 4,5-Dimethyl-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXIII)

3,7g LIII werden mit etwas Methanol benetzt und mit 20 ml 4n wäßriger Natronlauge 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man mit verdünnter Salzsäure auf p_H 1 bis 2 an. Die Säure fällt in farblosen Flocken aus. Sie wird abgesaugt, gut mit Eiswasser gewaschen, auf Ton abgepreßt und im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute 3g (90% d.Th.)

Aus Chloroform erhält man die Säure in farblosen Prismen. In trockenem Zustand ist sie einige Tage haltbar. Beim Erhitzen decarboxyliert sie bei 86°. (Büttner[20]: 86°)

1d) 4,4'-5,5'-Tetramethyl-3,3'-dithienylamin (LXIV)

1,7g(0,01 Mol) LXIII werden in 10 ml Eisessig auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach dem Abkühlen fällt man das Dithienylamin durch Zutropfen von Wasser aus, filtriert den Niederschlag ab und trocknet im Vakuumexsikkator.

Ausbeute 0,8g (67% d.Th.)

Aus Methanol/Wasser erhält man die Verbindung in farblosen Nadeln von Smp. 78° (Büttner[20]: 77°).

Das Dithienylamin reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung und löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit grüner Fluoreszenz auf.

	27,2 mg Subst.		53,6 mg $BaSO_4$
$C_{12}H_{15}NS_2$	Ber.	S	27,01
(237,368)	Gef.		27,06

2a) 4-Äthyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXV)

21g (0,2 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 10 ml Methanol vermischt und unter Rühren bei 10° bis 15° zu 100 ml

3n methanolischer Natriummethylatlösung gegeben. Anschliessend wird 20 min. bei 20° nachgerührt. Daraufhin werden 13g (0,1 Mol) VI in 10 ml Methanol innerhalb von 15 min. unter Rühren zugetropft. Die Temperatur steigt auf 50° an und es fällt ein dicker gelber Niederschlag aus. Es wird 2 Stunden bei 50° nachgerührt, über Nacht stehen gelassen, wie oben aufgearbeitet, in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Nachdem der überschüssige Thioglykolsäuremethylester abdestilliert ist, geht der Aminothiophencarbonsäureester als hellgelbes Öl bei 128° und 0,07mm über.

Ausbeute 18,6g (93% d.Th.) Rückstand 1g.

Beim Anreiben kristallisiert der Ester in der Vorlage aus und wird aus Methanol/Wasser in farblosen Tafeln vom Smp. 76° erhalten. Er gibt eine gelbbraune Fichtenspanreaktion, löst sich glatt in Salzsäure, ist diazotierbar und kuppelt mit ß-Naphtol zu einem roten Farbstoff.

	198,1 mg	Subst.	231,0 mg $BaSO_4$
$C_9H_{13}NO_2S$	Ber.	S	16,09
(199,262)	Gef.		16,01

2b) 4-Äthyl-5-methyl-3-acetamino-thiophencarbonsäure-2-methylester- (LXVI)

2g (0,01 Mol) LXV werden mit einer Spur Natriumacetat versetzt und mit 10 ml Acetanhydrid 10 min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Acetylverbindung wird durch Zusatz von Wasser ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 1,9g (79% d.Th.)

Aus Wasser umkristallisiert erhält man die Verbindung in farblosen Nadeln vom Smp. 132°.

	94,2 mg	Subst.	93,6 mg $BaSO_4$
$C_{11}H_{15}NO_3S$	Ber.	S	13,29
(241,298)	Gef.		13,64

2c) 4-Äthyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXVII)

2g (0,01 Mol) LXV werden mit etwas Methanol befeuchtet und mit 15 ml 4n wäßriger Natronlauge 90 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Es fällt ein farbloser voluminöser Niederschlag aus. Er wird abgesaugt, gut mit Eiswasser gewaschen, auf Ton abgepreßt und im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute 1,7g (92% d.Th.)

Die Säure ist in trockenem Zustande wenige Tage haltbar. Beim Erhitzen decarboxyliert sie bei 86°.

2d) 4,4'-Diäthyl-5,5'-dimethyl-3,3'-dithienylamin (LXVIII)

1,9g (0,01 Mol) LXVII werden in 10 ml Eisessig gelöst und bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird durch Zutropfen von Wasser ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 1g (75% d.Th.)

Aus Methanol/Wasser erhält man schwach bräunliche Blättchen vom Smp. 71°.

Das Dithienylamin reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung und löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit gelbgrüner Fluoreszenz auf.

74,5 mg Subst. 133,6 mg $BaSO_4$

$C_{14}H_{19}NS_2$	Ber.	S	24,23
(265,419)	Gef.		24,49

3a) 4-Phenyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXIX)

10,6g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 10 ml Methanol vermischt und bei 10° bis 15° unter Kühlung und Rühren zu 50 ml 3n methanolischer Natriummethylatlösung getropft. Anschließend wird 20 min. bei 20° nachgerührt. Daraufhin werden 9g (0,05 Mol) IX in 10 ml Methanol innerhalb 15 min. unter Kühlung bei ca. 15° zugetropft. Die Lösung färbt sich braun und es fällt ein Niederschlag aus, der sich beim 2-stündigen Nachrühren bei 50° verstärkt. Die Lösung wird über Nacht stehen gelassen, dann mit Eisessig neutralisiert und der größte Teil des Methanol abdestilliert. Es wird

Wasser zugesetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, dann wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Nachdem der überschüssige Thioglykolsäuremethylester im Vakuum abdestilliert ist, geht der Amino-thiophencarbonsäureester bei 142° bis 145° und 0,08 mm als zähflüssiges gelbes Öl über, das beim Anreiben nicht auskristallisiert.

Ausbeute 12g (96% d.Th.) Rückstand 0,3g.

Der Ester gibt eine rotbraune Fichtenspanreaktion. Er löst sich in Salzsäure, läßt sich diazotieren und kuppelt mit ß-Naphtol zu einem roten Farbstoff.

192,5 mg Subst. 180,0 mg $BaSO_4$

$C_{13}H_{13}NO_2S$	Ber.	S	12,96
(247,302)	Gef.		12,84

3b) 4-Phenyl-5-methyl-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXX)

2,5g (0,01 Mol) LXIX werden mit etwas Methanol befeuchtet und mit 15 ml 4n wäßriger Natronlauge 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Es fällt ein rötlicher voluminöser Niederschlag aus, der abgesaugt, gut mit Eiswasser gewaschen, auf Ton abgepreßt und im Vakuumexsikkator getrocknet wird.

Ausbeute 2,2g (96% d.Th.)

Die Säure zersetzt sich nach wenigen Tagen. Beim Erhitzen decarboxyliert sie bei 71°.

3c) 4,4'-Diphenyl-5,5'-dimethyl-3,3'-dithienylamin (LXXI)

2,3g (0,01 Mol) LXX werden in 10 ml Eisessig gelöst und 10 min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird durch Zutropfen von Wasser ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 1,5g (83% d.Th.)

Aus Methanol erhält man feine farblose Nadeln vom Smp.118,5°, die sich am Sonnenlicht hellblau färben. Die Verbindung reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung und löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit rötlich-rosa Fluoreszenz auf.

100,6 mg Subst. 130,0 mg $BaSO_4$

$C_{22}H_{19}NS_2$	Ber.	S	17,74
(361,500)	Gef.		17,74

4a) 4,5-Cyclohexeno-3-amino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXI)

21,2g (0,2 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 20ml Methanol vermischt und bei 10° bis 15° unter Kühlung und Rühren zu 100 ml 3n methanolischer Natriummethylatlösung getropft. Anschließend wird 20 min. bei 20° nachgerührt. Es werden nun 14g (0,1 Mol) XVIII in 15 ml Methanol im Laufe von 20 min. zugetropft. Es fällt weder ein Niederschlag aus, noch tritt eine Temperaturerhöhung auf. Erst bei Erwärmen der Lösung auf ca. 55° tritt Trübung ein, und es fällt ein Niederschlag aus, der sich beim 3-stündigen Nachrühren bei 50° bis 60° verstärkt. Die Lösung wird über Nacht stehen gelassen, mit Eisessig neutralisiert und der größte Teil des Methanols abdestilliert. Es wird Wasser zugesetzt, mit ca. 200 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Nachdem der überschüssige Thioglykolsäuremethylester im Vakuum abdestilliert ist, geht der Amino-thiophencarbonsäureester als hellgelbes zähflüssiges Öl bei 132° bis 134° bei 0,07 mm über.

Ausbeute 18,5g (88% d.Th.), Rückstand 1,5g.

Beim Anreiben erstarrt der Ester. Aus Methanol/Wasser erhält man farblose lange Nadeln vom Smp. 78°.

Mit 1n Natriummethylatlösung wurde eine Ausbeute von 50% erreicht, mit 2n " " eine Ausbeute von 63%.

4b) 4,5-Cyclohexeno-3-acetamino-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXII)

1g (0,005 Mol) LXI werden mit einer Spur Natriumacetat versetzt und in 5 ml Acetanhydrid gelöst. Anschließend wird 10 min. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen fällt die Acetylverbindung kristallin aus. Sie wird durch Zusatz von Wasser ganz ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 1,1g (88% d.Th.).

Aus Methanol erhält man die Verbindung in farblosen langen Nadeln vom Smp. 156°.

	51,4 mg Subst.		48,0 mg $BaSO_4$
$C_{12}H_{15}NO_3S$	Ber.	S	12,66
(253,31)	Gef.		12,80

4c) 4,5-Cyclohexeno-3-amino-thiophencarbonsäure-(2) (LXXIII)

2,1g (0,01 Mol) LXI werden mit etwas Methanol befeuchtet und mit 15 ml 4n Natronlauge 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die klare hellgelbe Lösung wird nach dem Abkühlen mit verdünnter Salzsäure versetzt. Es fällt ein rötlicher voluminöser Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen, auf Ton abgepreßt und im Vakuumexsikkator getrocknet wird.

Ausbeute 1,8g (92% d.Th.)

Die Säure ist nur wenige Tage haltbar. Beim Erhitzen decarboxyliert sie bei 72°.

4d) 4,5-4',5'-dicyclohexeno-thiophen-3,3'-dithienylamin (LXXIV)

2g (0,01 Mol) LXXIII werden in 10 ml Eisessig gelöst und bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen fällt das Dithienylamin kristallin aus. Es wird durch Zusatz von Wasser ganz ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 0,7g (50% d.Th.)

Aus Dioxan/Wasser erhält man die Verbindung in gelben, feinen, kurzen Nadeln vom Smp. 112°.

Sie reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung und löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit grüner Fluoreszenz.

	50,9 mg Subst.		82,2 mg $BaSO_4$
$C_{16}H_{19}NS_2$	Ber.	S	22,15
(289,438)	Gef.		22,17

5a) Versuch der Umsetzung von α-Methyl-ß-chlor-zimtsäurenitril (XII) mit Thioglykolsäuremethylester und $NaOCH_3$

42,4g (0,4 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 20 ml Methanol vermischt und unter Rühren und Kühlung bei 10° bis 15° zu 300 ml 2n Natriummethylatlösung gegeben. Es wird noch 20 min. bei 20° nachgerührt und anschließend 18 g (0,1 Mol) XII in 20 ml Methanol innerhalb von 10 min. zugetropft. Es tritt weder eine Wärmetönung auf noch fällt ein Niederschlag aus. Anschliessend wird auf ca. 50° erwärmt. Es fällt wenig Niederschlag aus, der sich beim 4-tägigen Erhitzen (jeweils 8 Stunden) auf 50° bis 60° verstärkt. Zur Aufarbeitung wird mit Eisessig angesäuert, der größte Teil des Methanols abdestilliert, Wasser zuge-

setzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Nachdem der überschüssige Thioglykolsäuremethylester abdestilliert ist, gehen von 140° bis 170° bei 0,7 mm unter starker Nebelbildung 13g eines gelbbraunen Öles über. 7g Rückstand.

Bei der Redestillation wurde die Verbindung als zähflüssiges gelbes Öl erhalten, das zwischen 120° und 150° bei 0,1 mm siedet und sich in der Vorlage bald rotbraun färbt. Es hat einen unangenehmen Mercaptangeruch, gibt keine Fichtenspanreaktion, löst sich nicht in Salzsäure und ist deshalb auch nicht diazotierbar. Mit Kupferdraht gibt es keine grüne Flammenfärbung mehr, enthält also kein Chlor. Nach der Schwefelanalyse könnten Gemische von ungesättigtem Thioäther, Mercaptol (durch Anlagerung eines weiteren Mols Thioglykolsäuremethylester an die Doppelbindung) und Zersetzungsprodukten entstanden sein. Der zu erwartende 4-Methyl-5-phenyl-3-amino-thiophencarbonsäureester wurde nicht erhalten.

		93,3 mg Subst.	97,0 mg $BaSO_4$
$C_{13}H_{13}NO_2S$ (Thioäther) (247,302)	Ber. S		12,96
$C_{16}H_{19}NO_4S_2$ (Mercaptol) (353,440)	Ber.		18,14
	Gef.		14,10

VI. Versuch der Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Glykolsäureestern

1) Darstellung von Glykolsäureäthylester

500g (2,4 Mol) ca. 36,7%ige techn. Glycolsäure werden bei 12mm auf dem siedenden Wasserbad entwässert. Nach 6 Stunden sind ca. 250g Wasser entfernt worden. Die zurückbleibende zähflüssige Glykolsäure wird in 170g Äthanol gelöst und vom ausgefallenen Kochsalz abgesaugt. Es werden 5ml Schwefelsäure und 400 ml Benzol zugesetzt. Dann wird in einer Umwälzapparatur mit Wasserabscheider bei 110° bis 120° im Ölbad verestert. Nach 6 Stunden scheidet sich kein Wasser mehr ab. Es werden 50 ml Äthanol und 50 ml Benzol zugegeben und noch 2 Stunden in der Apparatur gerückflußt. Nach dem Erkalten trennt man die Benzollösung von etwas ausgefallenem Salz ab und schüttelt mit etwas festem Soda bis zur fast neutralen Reaktion. Nach dem Filtrieren wird das Benzol, dann der Glycolsäureester im Vakuum abdestilliert.

Der rohe Ester wird bei 12mm mit einer Kolonne redestilliert, um von etwas beigemengtem Chloressigsäureäthylester (von der Darstellung der techn. Glykolsäure her beigemengt) abzutrennen, der zuerst übergeht.

Der Ester siedet bei 59° und 15mm. Er wird in einer Ausbeute von 150g (60% d.Th.) erhalten.

2) Versuch der Umsetzung von α-Methyl-ß-chlor-crotonaldehyd mit Glykolsäureäthylester

4,6g (0,2 Mol) Natrium werden unter Toluol geschmolzen und mit dem Turrax-Rührer granuliert. Das Toluol wird abgegossen, der Natriumstaub mit absolutem Äther gewaschen und dann 150 ml absoluter Äther zugesetzt. Unter Kühlung wird anschließend 21g (0,2 Mol) Glykolsäureäthylester in 50 ml Äther eingetropft. Das Natriumsalz bildet sich unter Wasserstoffentwicklung. Es wird 4 Stunden bei 35° nachgerührt und über Nacht stehen gelassen. Daraufhin werden 24g (0,2 Mol) I in 30 ml Äther unter Rühren und Kühlung bei 5° zugetropft. Es tritt sogleich Dunkelfärbung der Lösung ein, die sich beim 2-stündigen Nachrühren der Lösung bei 20° vertieft. Es wird über Nacht stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wird mit Eis-

essig angesäuert und mit Wasser gewaschen. Die dunkle Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

Bei 50° bis 65° und 12mm gehen 15g farblose Flüssigkeit über, die sich langsam dunkel färben. Es sind sowohl nicht umgesetzter ß-Chlor-vinylaldehyd als auch Glykolsäurevinylester. 25g Harz bleiben zurück. Es war also keine Umsetzung eingetreten.

3) Versuch der Umsetzung von α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (X) mit Glykolsäuremethyl-(butyl)-ester und Natrium

2,3g (0,1 Mol) Natrium werden unter 200 ml Toluol geschmolzen und mit dem Turrax-Rührer fein granuliert. Bei 80° werden dann 16g (0,12 Mol) Glycolsäurebutylester in 30 ml Benzol so zugetropft, daß die Reaktion (Wasserstoffentwicklung) nicht zu heftig wird. Anschließend wird noch 1 Stunde bei 80° nachgerührt. Bei 5° bis 10° werden dann unter Rühren 22g (0,12 Mol) X in 20 ml Benzol zugetropft. Es tritt keinerlei Reaktion ein. 2 Stunden wird bei 80° nachgerührt und über Nacht stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wird mit Eisessig angesäuert und mit Wasser ausgewaschen. Die Toluollösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

Von ca. 45° bei 1mm bis 80° bei 0,5mm gehen 15g einer zuerst farblosen, dann einer gelben Flüssigkeit über. Von 85° bis 100° bei 0,8mm gehen nochmals unter sehr starker Dampfbildung 1,5g einer gelben Flüssigkeit über. Rückstand 2g Harz.

Es wurden also der nicht umgesetzte ß-Chlor-vinylaldehyd und der Glykolsäurebutylester zurückerhalten (grüne Flammenfärbung mit Cu-draht). Das ß-Chlor-vinylaldehyd wurde außerdem noch mit Hydrazinhydrat als Azin LXXVIII vom Smp. 200° identifiziert.

Ein analoger Versuch der Umsetzung von X mit dem Natriumsalz des Glykolsäuremethylesters hatte das gleiche Ergebnis. Es wurden lediglich die Ausgangssubstanzen neben einer Menge Harz zurückgewonnen.

4) Versuch der Umsetzung von α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd mit Glykolsäuremethylester und Natriummethylat

16,2g (0,18 Mol) Glykolsäuremethylester in 20 ml Benzol werden unter Kühlung und Rühren bei 15° zu 11g (0,2 Mol) methanolfreiem Natriummethylat in 200 ml Benzol getropft. Es wird noch 30 min. bei 20° nachgerührt. Anschließend wird 29g (0,16 Mol) X in 10 ml Benzol bei 20° zugetropft. Es tritt keinerlei Reaktion ein. Beim 2-stündigen Nachrühren der Lösung bei 70° färbt sie sich braun und ein gallertartiger Niederschlag fällt aus. Die Mischung wird über Nacht stehen gelassen, dann mit Eisessig angesäuert, mit Wasser ausgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Nachdem der nicht umgesetzte Glykolsäuremethylester übergegangen ist, geht von 63° bei 0,15mm bis 100° bei 1mm unter starker Nebelbildung 12g nicht umgesetzter Aldehyd X als gelbe Flüssigkeit über. Rückstand 15g Harz.

Der nicht umgesetzte ß-Chlor-vinylaldehyd wurde als Azin vom Smp. 200° identifiziert. Es war also keine Umsetzung eingetreten.

VII. a) Umsetzung von ß-Chlor-vinylaldehyden mit Hydrazin und Phenylhydrazin

1) 4-Äthyl-5-methyl-pyrazol (LXXV)

In eine Lösung von 20g (0,4 Mol) 100%igem Hydrazinhydrat in 140 ml 3n Natriummethylatlösung läßt man innerhalb von 20 min. unter Rühren 26,5g (0,2 Mol) IV in 10 ml Methanol zutropfen. Dabei tritt Temperaturerhöhung auf 45°, Trübung und Gelbbraunfärbung der Lösung ein. Es fällt ein Niederschlag aus, der sich beim 4-stündigen Nachrühren bei 65° bis 70° verstärkt. Man läßt über Nacht stehen, destilliert am anderen Tage den größten Teil des Methanols ab, setzt etwas Wasser zu und nimmt in Methylenchlorid auf. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

Von 90° bei 0,5mm bis 120° bei 0,7mm gehen 22g einer gelben Flüssigkeit über. Rückstand 1,5g Harz.

Bei der Redestillation erhält man nach einem Vorlauf von 1g 20g der Verbindung LXXV (84% d.Th.) als gelbe Flüssigkeit vom Sdp. 68° bis 70° bei 0,13mm.

Das Pyrazol färbt sich beim Stehen braun. Es hat einen charakteristischen „Pyrazolgeruch", löst sich in verdünnter Salzsäure, gibt ein Pikrat und ein Benzoylderivat.

5,684 mg Subst. 13,595 mg CO_2 4,77 mg H_2O

6,472 mg Subst. 1,439 ml N_2 bei 23,0°/738 mm

$C_6H_{10}N_2$	Ber.	C	65,42	H	9,15	N 24,43
(110,156)	Gef.		65,28		9,39	24,90

2) 4-Phenyl-5-methyl-pyrazol (LXXVI)

In eine Lösung von 10g (0,2 Mol) 100%igem Hydrazinhydrat in 100 ml 3n methanolischer Natriummethylatlösung läßt man unter Kühlung bei ca. 20° 16g (0,089 Mol) VII in 10 ml Methanol innerhalb von 15 min. zutropfen. Die Reaktion ist stark exotherm. Es tritt sofort Braunfärbung der Lösung ein und ein Niederschlag fällt aus, der sich beim 2-stündigen Nachrühren bei 65° bis 70° verstärkt. Man läßt über Nacht stehen, destilliert den größten Teil des Methanols ab, setzt Wasser zu, wobei ein braunes Öl ausfällt, und nimmt dieses in Methy-

lenchlorid auf. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel sowie nicht umgesetztes Hydrazin werden abdestilliert und der Rückstand mit Luftkühler fraktioniert.

Das Pyrazol LXXVI geht bei 140° bis 146° bei 0,4mm als zähflüssiges gelbes Öl über, das in der Vorlage erstarrt.

Ausbeute 11,6g (83% d.Th.), Rückstand 2g.

Aus Wasser umkristallisiert erhält man die Verbindung in farblosen Nadeln vom Smp. 139° (Lit.[24]: 141°).

Das Pyrazol löst sich glatt in verdünnten Säuren, gibt ein Pikrat und ein Benzoylderivat.

4,675 mg Subst. 13,057 mg CO_2 2,330 mg H_2O

2,451 mg Subst. 0,396 ml N_2 bei 23,0°/738 mm

$C_{11}H_{10}N_2$	Ber.	C	75,92	H	6,38	N 17,71
(158,196)	Gef.		76,22		6,53	18,09

3) 5-Methyl-1,4-diphenyl-pyrazol (LXXVII)

21g (0,116 Mol) VII werden mit 50 ml Methanol vermischt und unter Kühlung und Rühren bei ca. 20° zu einer Lösung von 21,6g (0,2 Mol) frisch destilliertem Phenylhydrazin in 75 ml 3n methanolischer Natriummethylatlösung getropft. Die Reaktion ist stark exotherm. Die Lösung färbt sich rotbraun und ein Niederschlag fällt aus. Anschließend wird 2 Stunden bei ca. 70° unter Rückfluß nachgerührt und über Nacht stehen gelassen. Am anderen Tage wird der größte Teil des Methanols abdestilliert, etwas Wasser zugesetzt und in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Nachdem 8g nicht umgesetztes Phenylhydrazin übergegangen sind, geht bei 170° und 0,6mm 23g (85% d.Th.) einer braunroten zähflüssigen Flüssigkeit über, die beim Anreiben erstarrt. Rückstand 1,5g.

Aus Methanol erhält man farblose Tafeln vom Smp. 160°. (Lit.[25]: 159,5° bis 160,5°)

4) Azin aus dem α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (LXXVIII)

18g (0,1 Mol) X werden mit 10 ml Methanol vermischt und unter Rühren zu einer Lösung von 10g (0,2 Mol) 100%igem Hydrazinhydrat in 70 ml 3n Natriummethylatlösung getropft. Dabei

färbt sich die Lösung hellbraun, die Temperatur steigt bis auf 40° an und nachdem der größte Teil zugetropft ist, ist die ganze Mischung zu einem dicken braunen Brei erstarrt. Es wird noch 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, über Nacht stehen gelassen und dann aufgearbeitet. Das Azin wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, mit Eisessig und Wasser gewaschen und die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand noch 30 min. bei 100° und 12mm erhitzt. Es bleibt ein gelber fester Rückstand von 17,5g (98% d.Th.) zurück.

Aus Toluol erhält man feine gelbe Nadeln vom Smp. 200°.

4,316 mg Subst. 10,610 mg CO_2 2,051 mg H_2O
97,0 mg Subst. 5,4 ml n/10 $AgNO_3$

$C_{20}H_{18}Cl_2N$	Ber.	C 67,23	H 5,08	Cl 19,84
(357,274)	Gef.	67,03	5,31	19,76

5) Phenylhydrazon aus dem α-Methyl-ß-chlor-zimtaldehyd (LXXIX)

23,5g (0,13 Mol) X werden mit 20 ml Methanol vermischt und unter Rühren zu einer Lösung von 18g (0,16 Mol) frisch destilliertem Phenylhydrazin in 75 ml 3n Natriummethylatlösung getropft. Dabei steigt die Temperatur auf 40° an, die Lösung färbt sich braun und nachdem der größte Teil zugetropft ist, erstarrt die Mischung zu einem dicken Brei. Es wird noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tage wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird nach dem Trocknen mit Natriumsulfat abdestilliert, und der bräunliche feste Rückstand anschließend 30 min. bei 100° und 12mm von Lösungsmittelresten und nicht umgesetzten Ausgangsprodukten befreit.

Ausbeute 34g (97% d.Th.)

Aus Methanol erhält man stark lichtbrechende, farblose, glimmerähnliche Blättchen vom Smp. 123° (Zers.)

4,847 mg Subst. 12,588 mg CO_2 2,494 mg H_2O
4,857 mg Subst. 0,461 ml N_2 bei 25,0°/735mm

$C_{16}H_{15}ClN_2$	Ber.	C 70,97	H 5,58	N 10,35
(270,753)	Gef.	70,87	5,75	10,51

VII. b) Ringschluß von ß-Chlor-vinylnitrilen mit Hydrazin zu 3-Amino-pyrazolen

1a) 4-Phenyl-5-methyl-3-amino-pyrazol (LXXX)

8g (0,045 Mol) IX werden mit 10 ml Methanol vermischt und unter Kühlung und Rühren im Laufe von 10 min. bei 10° zu einer Lösung von 5g (0,1 Mol) 100%igem Hydrazinhydrat in 100ml 1n Natriummethylatlösung getropft. Die Reaktion ist exotherm. Die Lösung färbt sich gelb. Nachdem alles zugetropft ist, wird das Gemisch erwärmt. Ab 15° beginnt ein farbloser Niederschlag auszufallen, der sich beim 2-stündigen Nachrühren bei 60° bis 70° verstärkt. Es wird über Nacht stehen gelassen, dann der größte Teil des Methanols abdestilliert, etwas Wasser zugesetzt, im Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Es bleibt ein gelber fester Rückstand zurück, der 1 Stunde bei 100° und 12mm getrocknet wird.

Ausbeute 7,4g (96% d.Th.)

Aus Toluol erhält man farblose Kristalle vom Smp. 138° bis 139°. (Lit.[27]: 140° bis 142°) Das Aminopyrazol löst sich glatt in Salzsäure, ist diazotierbar und kuppelt mit ß-Naphtol zu einem roten Farbstoff.

4,815 mg Subst. 12,040 mg CO_2 2,822 mg H_2O
3,307 mg Subst. 0,716 ml N_2 bei 23,0°/738mm

$C_{10}H_{11}N_3$	Ber.	C	69,33	H	6,40	N 24,26
(173,212)	Gef.		69,24		6,55	24,25

1b) Mit Benzoylchlorid in Pyridin wurde ein Dibenzoylderivat LXXXI erhalten, das aus Methanol/Wasser in farblosen Tafeln vom Smp. 160° bis 161° auskristallisierte.

4,999 mg Subst. 13,834 mg CO_2 2,326 mg H_2O
5,366 mg Subst 0,510 ml N_2 bei 23,0°/736mm

$C_{24}H_{19}N_3O_2$	Ber.	C	75,57	H	5,02	N 11,01
(381,416)	Gef.		75,52		5,20	10,61

2) 4-Methyl-5-phenyl-3-amino-pyrazol (LXXXII)

15g (0,085 Mol) XII werden mit 15g (0,3 Mol) 100%igem Hydrazinhydrat in 75 ml absolutem Äthanol 10 Tage jeweils 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die klare Lösung hat sich dann hellbraun gefärbt. Das Äthanol wird zum größten Teil abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, dieser mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Anschließend wird bei 100° und 12mm von überschüssigem Hydrazinhydrat und Lösungsmittelresten befreit.

Es bleiben 14g (96% d. Th.) einer grünlichen zähflüssigen Masse zurück. Dieses Rohprodukt siedet ohne Vorlauf bei 160° und 0,2mm und erstarrt als glasiges gelbes Produkt in der Vorlage.

Ausbeute 13,2g (90% d.Th.), Rückstand 0,5g.

Man kann das Rohprodukt auch direkt aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisieren und erhält dann farblose, stark lichtbrechende, glimmerähnliche Blättchen vom Smp. 30° bis 33°. Die Verbindung löst sich glatt in Säuren, läßt sich diazotieren und kuppelt mit ß-Naphtol.

	5,864 mg Subst.		14,899 mg CO_2		3,456 mg H_2O	
	2,511 mg Subst.		0,549 ml N_2 bei 23°/739mm			
$C_{10}H_{11}N_3$	Ber.	C 69,33	H 6,40	N 24,26		
(173,212)	Gef.	69,34	6,59	24,52		

S. Checchi, P. Papini und M. Ridi [28] geben für das von ihnen als 3-Phenyl-4-methyl-5-amino-pyrazol bezeichnete Produkt, das mit dem von uns erhaltenen 4-Methyl-5-phenyl-3-amino-pyrazol(LXXXII) identisch sein muß,einen Smp. von 58° bis 59° an. Dieser trifft nur für die mit einem Mol Wasser kristallisierende Verbindung $C_{10}H_{11}N_3.H_2O$ zu. Wie wir beobachteten, läßt sich das Kristallwasser durch mehrstündiges Trocknen bei 30° im Hochvakuum entfernen,,so daß der oben angegebene Smp. von 30° bis 33° resultiert.

Literaturzusammenstellung

1) Marc Julia, Compt.rend. 234, 2615-17 (1952)
ref. in: C.A. 47, 3229d (1953)

2) Marc Julia, Compt.rend. 235, 662-3 (1952)
ref. in: C.A. 48, 573b (1954)

3) K.von Auwers u. R.Hügel, J.prakt.Chemie, 143, 179 (1935)
J.von Braun u. H.Ostermayer, Ber.Dtsch.Chem.Ges.
70, 1002, (1937)

4) Houben-Weyl, VII, Tl.1, Sauerstoffverb.II, 29 f. (1954)

5) Z.Arnold u. F.Sorm, Coll.Czech.Chem.Comm., 23, 452 (1956)
ref. in: C.A. 51, 13761 (1957)

6) Z.Arnold u. J.Zemlicka, Chem.Listy, 52, 458 (1958)
ref. in: C.A. 53, 4164a (1959)

7) Z.Arnold u. J.Zemlicka, Proc.Chem.Soc., 1958, 227
und in: Coll.Czech.Chem.Comm., 24, 2378-92 (1959)

8) H.Bredereck u. Mitarb., Chem.Ber., 93, 233, (1960)

9) W.Ziegenbein u. W.Franke, Angew.Chemie, 71, 573-4 (1959)

10) W.Ziegenbein u. W.Lang, Chem.Ber., 93, 2743-49 (1960)

11) Houben-Weyl, VII, Tl.I, Sauerstoffverb.II, 473 (1954)

12) Houben-Weyl, VIII, Sauerstoffverb.III, 325 (1952)

13) HansHabicht: Über substituierte Thiophencarbonsäure-2-ester. Dissertation, Erlangen 1958.

14 a) H.D.Hartough: Thiophene and Its Derivatives, New-York 1952
b) H.D.Hartough, Ind.Eng.Chem.,Anal.Ed. 20, 860 (1948)
c) F.R.Duke u. G.F.Smith, Ind.Eng.Chem.,Anal.Ed. 12,201(1940)

15) E.Benary u. A.Baravian, Ber.Dtsch.Chem.Ges., 48, 596 (1915)

16) H.Schädler: Über 3-Amino-thiophencarbonsäureester und eine Variante der Hinsberg-Synthese. Dissertation, Erlangen 1960

17) L.C.Cheney, I.R.Piening, J.Am.Chem.Soc., 67, 729 (1945)
u. U.S.-Patent: 2443598 (1948), C.A.,42, 6856f (1948)

18) O.Dann, Ber.Dtsch.Chem.Ges.,76, 419 (1943)
O.Dann, Chem.Ber.,82, 72 (1949)

19) H.Meckl: Über 3-Hydroxy-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester und 3-Amino-thiophencarbonsäureester. Dissertation, Erlangen 1957.

20) K.H.Büttner: Über 3-Amino-thiophencarbonsäureester. Dissertation, Erlangen 1961.

21) H.Pfeiffer: Diplomarbeit, Erlangen 1960.

22) K.von Auwers u. W.Kohlhaas, Ann. 437, 43 (1924)

23) A.N.Nesmeyanov, N.K.Kochetkov u. M.I.Rybinskaya, Isvest.Akad.Nauk S.S.S.R., Otdel Khim.Nauk, 1950, 350-6 ref. in: C.A. 45, 1585b-i (1951)

24) W.E.Parham u. J.L.Bleasdale, J.Am.Chem.Soc., 72, 3843(1950)

25) H.O.House u. D.I.Reif, J.Am.Chem.Soc., 77, 6525-33 (1955)

26) Ch.Mcureu u. I.Lazennec, Compt.rend., 143, 1242 (1906)

27) F.Hoffmann-La Roche u. Co. A.-G., Brit. 788,140 (1957) ref. in: C.A. 52, 12927g (1958)

28) S.Checchi, P.Papini u. M.Ridi, Gazz.chim.ital., 85, 1160-70 (1955)

29) P.Schmidt u. J.Druey, Helv.,39, 986 (1956)

30) W.Grote u. H.Krekeler, Angew.Chemie, 46, 106 (1933)

Lebenslauf

Am 26. Juni 1932 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Max Schmidt und seiner Ehefrau Maria geb. Hammerschmidt in Hamburg-Harburg geboren.

Dort besuchte ich von 1938 bis 1942 die Volksschule. Mein Vater wurde während des Krieges zu den Hydrierwerken in Stettin-Pölitz versetzt, und ich trat dort 1942 in die Oberschule ein. Im Februar 1945 mußten wir zu den Eltern meines Vaters nach Flensburg flüchten. Ich besuchte dort bis zum Jahre 1949 weiter die Oberschule. Mein Vater war inzwischen bei der Deutschen Shell A.G. in Monheim am Rhein angestellt worden. Wir zogen daher nach Monheim um. Am 1. Juli 1949 trat ich in die Untersekunda des Naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Opladen ein und legte dort am 3. März 1953 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1953 begann ich mit dem Studium der Chemie an der Universität zu Köln. Im Sommersemester 1954 wechselte ich zur Phil. Theol. Hochschule in Bamberg über. Seit Sommersemester 1955 studiere ich an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg Chemie.

Im achten Semester legte ich am 12. Februar 1957 an der Universität zu Erlangen das Vordiplom ab. Im dreizehnten Semester bestand ich hier am 26. Mai 1959 die Diplomchemiker-Hauptprüfung. Anschließend führte ich die Diplomarbeit bei Herrn Prof. Dr. H. Fießelmann im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg durch. Nach Abschluß der Arbeit erhielt ich am 1. Juli 1960 das Diplomzeugnis. Auch die Doktorarbeit führte ich im Anschluß daran bei Herrn Prof. Dr. H. Fießelmann durch. Ich konnte die Arbeit Ende des Jahres 1961 abschließen.

Am 12. August 1959 starb unerwartet mein Vater. Ich mußte mir daher mein Studium zum größten Teil durch eigene Arbeit in den Semesterferien verdienen. Mehrmals war ich in den Ferien im Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer in Leverkusen sowie im Laboratorium der Deutschen Shell A.G. in Monheim am Rhein tätig.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN